



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO MULTIDISCIPLINAR EM SAÚDE

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIAS

MAHALA CORREIA CLÁUDIO

**DESENVOLVIMENTO, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO DE
ESTABILIDADE DE SISTEMAS NANODISPERSOS
CONTENDO PERÓXIDO DE HIDROGÊNIO PARA
CLAREAMENTO DENTAL**

Vitória da Conquista, BA

2016

MAHALA CORREIA CLÁUDIO

**DESENVOLVIMENTO, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO DE
ESTABILIDADE DE SISTEMAS NANODISPERSOS CONTENDO
PERÓXIDO DE HIDROGÊNIO PARA CLAREAMENTO DENTAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em
Biociências, Universidade Federal da Bahia, como requisito para
obtenção do título de Mestre em Biociências.

Orientador: Prof. Dr. Mateus Freire Leite
Universidade Federal de Alfenas – UNIFAL - MG

Vitória da Conquista, BA

2016

MAHALA CORREIA CLÁUDIO

**DESENVOLVIMENTO, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO DE
ESTABILIDADE DE SISTEMAS NANODISPERSOS
CONTENDO PERÓXIDO DE HIDROGÊNIO PARA
CLAREAMENTO DENTAL**

Esta dissertação foi julgada adequada à obtenção do grau de Mestre em Biociências e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-graduação em Biociências, Universidade Federal da Bahia.

Vitória da Conquista – BA, 13 de dezembro de 2016

Prof. Dr. Mateus Freire Leite
Universidade Federal da Alfenas

Profª Dra. Maise Mendonça Amorim
Universidade Federal da Bahia

Prof. Dr. Anderson Santos Souza
Universidade Federal da Bahia

AGRADECIMENTOS

“Por que Ele existe, eu posso crer no amanhã.” Agradeço a Deus, por ter me dado vida, saúde, e toda condição possível para a realização desse trabalho.

Aos meus pais **Jean** e **Raquel**, e meu irmão **Aritana** por terem me dado suporte, por terem me criado com tanto esmero, sacrifícios, e me dado exemplos de educação e vida; ao meu noivo **Robinson**, pela convivência, compreensão e companheirismo durante todo o período de graduação e mestrado.

Ao meu orientador **Mateus Freire Leite**, por ter sido sem dúvida o maior exemplo de profissional ético e de pessoa íntegra que já tive o privilégio de conviver. Pela oportunidade, confiança, compreensão, ensinamentos e principalmente paciência submetidos a mim. Seu legado para seus orientandos é sempre o mesmo! Jamais esquecerei o que o senhor fez por mim e serei eternamente grata. Muito obrigada!

Ao professor **Juliano Amaral**, pelas contribuições no trabalho, por também ser um excelente exemplo de profissional e pessoa, por ter tornado as rotinas no laboratório tão mais alegres.

À família do **Lab Cento Inove** (109)! Sem dúvidas, uma das maiores aquisições desse trabalho. Serei grata eternamente a cada um de vocês, em especial a **Rick**, pela ajuda em tudo do início ao fim, **Aninha**, por ser sempre tão prestativa. **Lary, Dan, Nina, Mai, Thau, Danyo e Palmito**, muito obrigada pela amizade de vocês!

À minha colega **Katia**, pela amizade e coleguismo desde a graduação.

À **Lucimara**, por sempre providenciar tudo que a gente precisa e ser tão amiga!

E claro, **Lore**, que concretizou todo o trabalho comigo. Não seria possível a realização deste sem sua ajuda. Obrigada pela amizade que ganhei junto do companheirismo de laboratório.

Às minhas amigas especiais **Anna** e **Lara** por fazerem parte da minha vida há mais de dez anos e participarem de cada etapa dela; Minha prima **Indira**, pela companhia no laboratório e ajuda diversas vezes que precisei; **Jejel**, minha dentista predileta, pelas contribuições, e **Isaac**, meu primo, pela leitura crítica.

À **UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**, por já fazer parte da minha vida e formação acadêmica, afinal, já são sete anos de relacionamento.

Aos professores, coordenadores e técnicos do Programa de Pós-graduação em Biociências. Em especial à **Lucas e Tiana**, que desde que comecei no instituto foram tão importantes e solícitos na minha formação.

À **CAPES** pelo apoio financeiro concedido.

Muito obrigada a todos que participaram de alguma forma na concretização deste trabalho!

“A felicidade não está na estrada que leva a algum lugar. A felicidade é a própria estrada.”
Bob Dylan

RESUMO

CLÁUDIO, Mahala Correia. **Desenvolvimento, caracterização e estudo de estabilidade de sistemas nanodispersos contendo peróxido de hidrogênio para clareamento dental.** 87f. 2016. Dissertação (Mestrado) – Instituto Multidisciplinar de Saúde, Universidade Federal da Bahia, Vitória da Conquista, 2016.

Atualmente, a valorização da aparência está cada vez mais difundida pela mídia e tem envolvido um padrão de beleza relacionado ao sorriso. Dentes claros, bem contornados e alinhados são fatores determinantes na auto-estima. Portanto, qualquer alteração nos dentes compromete a aparência e pode refletir no comportamento psicológico e social do ser humano. Consequentemente, houve um grande avanço tecnológico na área de materiais e técnicas estéticas, como o clareamento dental, bem como o desenvolvimento de técnicas que veiculem fármacos de forma mais eficaz, tais como as microemulsões e cristais líquidos. Neste trabalho foi desenvolvido, caracterizado e avaliado a estabilidade sistemas dispersos contendo peróxido de hidrogênio para dois clareadores dentais, com potencial de permeação nos canalículos dentinários a fim de otimizar o processo de clareamento. Foram construídos dois diagramas pseudo-ternários, um com óleo de rícino hidrogenado e etoxilado (PEG 40), Monooleato de sorbitano (Span 80®) (2:1) e Miristato de Isopropila, e outro com Monolaurato de sorbitano etoxilado (Tween 20), Span 80 e PEG 40 (1:1:1) e Miristato de Isopropila. Duas formulações do segundo diagrama foram selecionadas e caracterizadas (microscopia óptica, pH, tamanho de partículas, índice de polidispersividade, potencial zeta). As formulações também foram submetidas ao estudo de estabilidade preliminar e aceleradas. Nessas duas formulações foi incorporado o peróxido de hidrogênio nas concentrações 6 e 14%. As fotomicrografias das formulações revelou campo escuro, característico das fases cúbicas. O produto contendo Peróxido de hidrogênio 6% obteve valores de pH de $6,06 \pm 0,06$; Potencial zeta de $-6,36 \pm 0,6$ mV; Tamanho de gotículas de $9,63 \pm 0,01$ nm e Índice de Polidispersividade de $0,15 \pm 0,002$. O produto contendo peróxido de hidrogênio 14% obteve valores de pH de $5,93 \pm 0,06$; Potencial zeta de $-4,99 \pm 0,3$ mV; Tamanho de gotículas de $9,62 \pm 0,006$ nm e Índice de polidispersividade de $0,16 \pm 0,007$. O perfil reológico das amostras analisadas apresentou-se com comportamento tixotrópico.

Os resultados obtidos sugerem que os sistemas nanodispersos obtidos sejam cristais líquidos de fase cúbica. Os dois produtos apresentaram-se estáveis, com pequena alteração de pH.

Palavras- chave: Clareamento dental; peróxido de hidrogênio; cristal líquido, canalículos dentinários.

ABSTRACT

Currently, the appreciation of appearance is increasingly widespread in the media and has involved a smile-related beauty standard. Clear, well contoured and aligned teeth are determining factors in self-esteem. Therefore, any change in teeth compromises the appearance and may reflect on the psychological and social behavior of the human being. Consequently, there has been technological advance in the field of aesthetic and technical restorative materials, such as dental bleaching, as well as the development of more effective drug delivery techniques such as microemulsions and liquid crystals. In this work, dispersed systems containing hydrogen peroxide were developed, characterized and evaluated for two dental bleaching agents, with permeation potential in the dentinal canaliculi in order to optimize the bleaching process. Two pseudo-ternary diagrams, one with hydrogenated ethoxylated castor oil (PEG 40), sorbitan monooleate (Span 80®) (2: 1) and isopropyl myristate, and another with ethoxylated sorbitan monolaurate (Tween 20) , Span 80 and PEG 40 (1: 1: 1) and Isopropyl myristate. Two formulations of the second diagram were selected and characterized (optical microscopy, pH, particle size, polydispersity index, zeta potential). The formulations were also subjected to the preliminary and accelerated stability study. In these two formulations the hydrogen peroxide was incorporated in concentrations 6 and 14%. The photomicrographs of the formulations revealed a dark field, characteristic of the cubic phases. The product containing 6% hydrogen peroxide obtained pH values of 6.06 ± 0.06 ; Zeta potential of -6.36 ± 0.6 mV; Droplet size of 9.63 ± 0.01 mV and Polydispersity index of 0.15 ± 0.002 . The product containing 14% hydrogen peroxide obtained pH values of 5.93 ± 0.06 ; Zeta potential of -4.99 ± 0.3 mV; Droplet size of 9.62 ± 0.006 nm and polydispersity index of 0.16 ± 0.007 . The rheological profile of the analyzed samples presented with thixotropic behavior. The results obtained suggest that the nanodisperse systems obtained are liquid crystals of cubic phase. The two products were stable, with small pH changes.

Keywords: Dental bleaching; hydrogen peroxide; Liquid crystal, dentinal canalicules.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	5
2.1 Dente.....	5
2.2 Manchamento.....	8
2.3 Clareamento dental.....	12
2.3.1 Peróxido de hidrogênio.....	18
2.3.2 Peróxido de carbamida.....	19
2.3.3 Nanotecnologia.....	22
3. JUSTIFICATIVA.....	32
4. OBJETIVOS.....	33
5. MATERIAL E MÉTODOS.....	34
5.1 Doseamento de peróxido de hidrogênio.....	34
5.2 Preparação dos sistemas nanodispersos.....	34
5.2.1 Construção do diagrama de fases Pseudo-ternário.....	35
5.3 Seleção dos sistemas nanodispersos.....	35
5.4 Caracterização físico-química dos sistemas nanodispersos.....	35
5.4.1 Microscopia de luz polarizada.....	35
5.4.2 Tamanho de gotículas e índice de polidispersividade.....	36
5.4.3 pH.....	36
5.4.4 Potencial zeta	36
5.4.5 Doseamento de peróxido de hidrogênio em sistemas nanodispersos.....	36
5.4.6 Reologia.....	36
5.5 Avaliação de estabilidade.....	37
5.5.1 Teste de estabilidade acelerada.....	37

5.5.2 Estresse térmico.....	37
5.5.3 Avaliação da estabilidade acelerada.....	37
6.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38
7.0 CAPÍTULOS (Artigo)	47
8.0 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	75

1. Introdução

Desde os primórdios da humanidade, a aparência física é determinante nas relações entre os indivíduos, constituindo um fator de grande relevância nas relações interpessoais (BONNIE et al., 1999; SILVA et al., 2006; JOINER, 2006). Conseqüentemente, a difusão da valorização da aparência pela mídia na cultura moderna está cada vez maior e, assim, tem-se exigido um novo padrão de beleza envolvendo também o sorriso. Este atual padrão traduz-se por dentes claros, bem contornados e corretamente alinhados (CARVALHO, 2008; SYDNEY, 2002; MICHIELIN, 2015; PIROLO et al., 2014).

Diferente de todos os outros seres, o homem possui a capacidade de sorrir, o que o torna único e especial. O ato de sorrir é a demonstração de uma atitude favorável e positiva, símbolo de alegria e arma de sedução, assim, muitas pessoas sentem-se inibidas em emitir essa expressão facial por terem seus dentes em mau estado de conservação (RIEHL, 2002). Atualmente, qualquer alteração na cor dos dentes vitais e não vitais compromete essa aparência e pode refletir no comportamento psicológico e social do ser humano (BONNIE et al., 1999; MANDARINO, 2003). Em consequência disso, houve um grande avanço tecnológico na área de materiais restauradores estéticos, bem como o surgimento e a consagração de técnicas conservadoras, simples e de baixo custo, como o clareamento dental. Portanto, um sorriso mostrando dentes saudáveis realça a expressão facial e indica autovalorização (ANDRADE, 2005; FRANCCI; MARSON, 2010).

O escurecimento dos dentes varia de acordo com diversos fatores, como aparência, localização, severidade e aderência à estrutura dentária do pigmento escurecedor, sendo que a incorporação de pigmentos nos dentes pode ocorrer de forma intrínseca ou extrínseca (DA SILVA; FONSECA, 2010). As manchas causadas de forma extrínsecas são adquiridas do meio, por ingestão de substâncias que contêm corantes, tais como café, tabaco, utilização de alguns medicamentos e acúmulo de placa, e são consideradas manchas de fácil remoção. Já as manchas intrínsecas podem ocorrer de forma congênita, na formação dos dentes ou adquirida a partir de trauma dental, mortificação e fluorose, e requerem processos mais elaborados para sua remoção (DE SOUSA et al., 2008; ERHARDT; SHINOHARA, 2013).

Como uma alternativa para a melhora da aparência bucal, e diminuição do manchamento dos dentes, o clareamento dental surgiu despertando interesse da população, bem como da comunidade científica, o que levou ao aumento do número de técnicas e pesquisas científicas relacionadas (PINHEIRO, 2013).

Neste sentido, ao pensar em clareamento dental, deve-se considerar que a estrutura dentária é permeável aos agentes clareadores, capazes de se difundir livremente pelo dente e promover o efeito desejado (FRANCCI; MARSON, 2010; (FEARON, 2007; PIROLO et al., 2014).).

A técnica de clareamento dental surgiu em 1989, por Haywood e Heymann. Diversos trabalhos foram realizados *in vitro* e *in situ* para analisar o efeito deste produto sobre a estrutura do dente. Com isso, constatou-se que a terapia clareadora caseira e de consultório, caso empregadas de forma correta, não prejudicam os tecidos e estruturas dentais, possibilitam resultados satisfatórios (MANDARINO 2003; MARTINELLI, 2004; FRANCCI; MARSON, 2010; BARBOSA et al., 2015), e a diferença entre os tipos de terapias está na concentração e tempo de uso do produto (ARAÚJO et al., 2006).

Com relação ao mecanismo de ação, estes sistemas atuam nos cromógenos dentro da dentina, reduzindo assim a cor do corpo do dente e são muitas vezes utilizados em conjunto com um agente de ativação, tal como luz ou calor. Moléculas complexas de pigmentos orgânicos, por meio de uma reação de oxidação-redução, sofrem uma clivagem em moléculas mais simples, laváveis, que saem facilmente da estrutura dentária, através do contato com a água (SOARES, 2008; FRANCCI; MARSON, 2010; MANDARINO, 2003; ERHARDT; SHINOHARA, 2013).

A técnica de clareamento caseiro é empregada preferencialmente em todos os dentes e indicado para dentes naturalmente escurecidos, escurecidos por pigmentos da dieta ou do cigarro, pela idade, por trauma e fluorose e pode ser realizado também antes ou após tratamento com aparelho ortodôntico fixo (BARBOSA et al., 2015; BORTOLATTO et al., 2015).

Essa técnica se consagrou com várias publicações atestando sua eficácia clareadora e segurança biológica (ANDRADE, 2005; SOARES, 2008; FRANCCI; MARSON, 2010). Nesse caso, utiliza-se o peróxido de carbamida ou peróxido de hidrogênio. Ao atingir a cor desejada, pode-se interromper o tratamento, ou prosseguir por mais uma semana, o mais recomendado para estabilizar a cor (FRANCCI; MARSON, 2010).

Aliado a exigência estética dos pacientes, a Ciência Odontológica foi impulsionada a buscar um contínuo aprimoramento dos conhecimentos em busca de novas técnicas e materiais (REIS; NETO, 2011). Dentre as estruturas e materiais utilizados para veiculação de produtos, estão os produtos com dimensões em escala nanotecnológica. Atualmente, a nanotecnologia se encontra como um dos principais focos das atividades de pesquisa, desenvolvimento e inovação nos países industrializados do mundo. Os investimentos nesse

ramo superam a cada ano e seu desenvolvimento tem sido apontado como uma revolução tecnológica. Sabe-se, portanto, que as propriedades dos materiais contidos neste nível atômico ou subatômico podem diferir significativamente das propriedades dos mesmos materiais em maior tamanho. A nanotecnologia surge como uma alternativa que garante maior estabilidade e eficácia dos produtos (DAUDT et al., 2013).

Os sistemas nanométricos possuem como característica a alta superfície de contato e um grande número de partículas por unidade de peso. Devido ao tamanho diminuto, estes sistemas contendo substâncias ativas são utilizados com a intenção de melhorar a sua funcionalidade, disponibilidade ou estabilidade quando comparado com o mesmo material sob forma molecular (BARIL et al., 2012; KATZ, DEWAN, BRONAUGH, 2015).

Portanto, o número de produtos farmacêuticos baseados nos novos sistemas carreadores de fármacos tem aumentado significativamente e o planejamento e desenvolvimento de novos sistemas de transportes de moléculas, com intuito de aumentar a eficácia do produto é um processo que continuará crescendo na indústria farmacêutica (DAMASCENO et al., 2011; BARIL et al., 2012)

Um dos sistemas utilizados para tal finalidade são as microemulsões (MEs). Desde a última década, uma grande quantidade de estudos voltou-se para seu emprego como sistema carreador de fármacos (DAMASCENO 2011). Estes sistemas possuem gotículas com tamanho entre cinco e 200 nanômetros, apresentando-se como dispersões isotrópicas, líquidas e termodinamicamente estáveis, que possuem em sua composição óleo, água e tensoativos (LEITE, 2009). Portanto, muita atenção tem sido dada aos sistemas nanoestruturados de tensoativos, pela sua capacidade em aumentar a eficácia terapêutica dos produtos e diminuir os efeitos colaterais. Estes sistemas melhoram a solubilização dos fármacos lipofílicos em água, protegem-nos contra hidrólise enzimática e aumentam o potencial de adsorção devido à presença dos tensoativos (FORMARIZ et al., 2005).

Outro sistema bastante utilizado pela sua aplicação tecnológica é o cristal líquido. Esse nome vem do fato de que, devido às interações moleculares, além da fluidez característica dos líquidos, este sistema possui propriedades características de sólidos cristalinos (KROIN, 1985). Sabe-se que a aplicação de formulações com cristais líquidos é um alvo de interesse tanto pela indústria farmacêutica, como pela indústria cosmética, devido a algumas vantagens oferecidas, tais como aumento da solubilidade e estabilidade das formulações, possibilidade de incorporação de fármacos lipofílicos e hidrofílicos e diminuição de toxicidade (BRINON et al., 1999).

Sendo assim, com o presente trabalho foi pretendido o desenvolvimento e caracterização de dois produtos clareadores dentais contendo peróxido de hidrogênio para duas concentrações: 6 e 14%, que foram veiculados em sistemas nanométricos emulsionados, com objetivo de conter como característica, a permeação nos túbulos dentinários, para tentar otimizar o processo do clareamento dental.

2. Revisão de Literatura

2.1 Dente

O dente é o mais forte, resistente e duro órgão do corpo humano. Este órgão é constituído por quatro tecidos principais: esmalte, dentina, cemento e polpa. Portanto, os dentes são definidos como órgãos mineralizados, duros, resistentes, branco-amarelados, que estão implantados nos ossos alveolares da mandíbula e maxila e são dispostos um ao lado do outro, na cavidade bucal, formando os arcos dentais superior e inferior (MUNDRA et al., 2014; TEIXEIRA; REHER; REHER, 1993).

Tais estruturas são formadas, em sua maioria, por tecido conjuntivo especializado e apresentam três diferentes partes, identificadas quando estão fora do seu alvéolo, que são a coroa, a raiz e o colo. A coroa é a parte que fica exposta na cavidade bucal e é lisa e brilhante, o que é conferido pelo esmalte dentário que lhe recobre, o qual, por sua vez, é formado por células chamadas ameloblastos, composta em 96% de mineral, 3% água e 1% matéria orgânica. Já a parte central do dente possui um tecido rico em vasos sanguíneos e nervos, chamada polpa dentária (SILVA et al., 1994).

A raiz do dente fica contida no osso e é formada pelo cemento, um tecido semelhante ao osso, e tem como característica ser opaca. É constituída por células chamadas cementoblastos e permite a fixação dos ligamentos periodontais. O colo do dente, por sua vez, é a parte de menor diâmetro e está localizado entre a coroa e a raiz. É nesse local que encontra-se o esmalte, proveniente da superfície da coroa, e o cemento, proveniente da superfície da raiz. O colo contém a união entre esmalte e cemento, chamada junção amelocementária (CHOPARD, 2012).

Com relação à divisão histoestrutural do dente, a parte calcificada é dividida em esmalte, dentina e cemento. O esmalte é o tecido duro que reveste a dentina coronária, sendo o mais mineralizado do corpo, com cerca de 96 a 97% de sua composição sendo de conteúdo mineral, composto principalmente por hidroxiapatita. É uma região bastante dura e resistente ao desgaste, permitindo mastigação dos alimentos, entretanto, por possuir uma região orgânica, mesmo que mínima, o esmalte apresenta fragilidade se não contar com o suporte elástico da dentina (TEIXEIRA; REHER; REHER, 1993).

Devido à sua translucidez, o esmalte deixa transparecer a cor amarelada da dentina, o que confere ao dente uma cor branca-amarelada. A espessura também influencia na cor da coroa. Nas proximidades do colo há menos esmalte, tornando a cor mais amarelada e,

próximo à face oclusal, a cor é mais branco-acinzentada, onde é mais espesso (ASH; NELSON, 2012).

Já a dentina é o principal e mais volumoso tecido duro constituinte do dente, e forma a estrutura interna, o que ajuda a constituir, de forma contínua, a coroa, o colo e a raiz do dente. Na região da coroa, a dentina é revestida externamente pelo esmalte e, na região da raiz, pelo cimento. A dentina é constituída 69% de minerais, apresentando maior elasticidade que o esmalte e, existindo no seu interior a cavidade pulpar, que aloja a polpa. A dentina possui também uma série de microtúbulos, chamados túbulos ou canálculos dentinários, que são, em partes, preenchidos pelos prolongamentos citoplasmáticos dos odontoblastos e seu principal componente é a hidroxiapatita (WIGGS; LOBPRISE, 1997; CHOPARD, 2012).

O cimento, por sua vez, corresponde ao tecido duro que reveste a dentina radicular. Apresenta características próprias que proporcionam a fixação das fibras do ligamento periodontal e apresenta conteúdo inorgânico menor que os outros tecidos, cerca de 46%. Próximo ao término da raiz, a cavidade pulpar é formada exclusivamente pelo cimento (SILVA et al., 1994).

O tecido frouxo pulpar é composto de vasos sanguíneos, vasos linfáticos, feixes nervosos, substâncias intercelulares e células especializadas. A polpa tem como função a formação nutricional, sensorial e defesa. As células especializadas presentes em toda substância da parede do canal pulpar são os odontoblastos, os quais são responsáveis pela produção de dentina (WIGGS; LOBPRISE, 1997).

Os canálculos ou túbulos dentinários, por sua vez, ocupam 20 a 30% do volume de dentina íntegra e abrigam, em seu interior, prolongamentos citoplasmáticos dos odontoblastos, que estão dispostos de forma regular, atravessando toda a extensão da dentina, desde a junção amelodentinária e cementodentinária até a polpa. Calcula-se que haja 40.000 túbulos dentinários por mm^2 , sendo que esse valor oscila, sendo maior na porção coronal e menor na direção apical. Com relação ao diâmetro, os túbulos dentinários apresentam tamanhos variados (ROMAN; GIOSO, 2004, SILVEIRO et al., 2007; BALESTRINI, 2009). Segundo Mjor e Nodahl (1996), há três tipos de ramificações dos túbulos: (1) ramificações terminais, que são o grupo de ramificações com maior diâmetro (0,5-1,0 μm). Elas são regularmente encontradas nos 250 μm mais periféricos da dentina, isto é, próximo ao limite amelo-dentinário e à junção cimento-dentina. Elas têm uma forma típica de “Y”, estão em maior número na coroa do que na raiz e terminam como ramificações em delta; (2) ramificações finas, com diâmetro menor (300-700 nm) e se estendem perifericamente aos túbulos principais em ângulos de 45°, penetrando na dentina intertubular. Elas podem cruzar

até cinco túbulos principais e geralmente se anastomosam com outras ramificações finas de outros túbulos. Tanto as ramificações terminais como as finas podem ser vistas à microscopia óptica e apresentam dentina peritubular. Elas são mais numerosas na parte média das raízes e são pouco numerosos na porção principal da dentina coronária (devido a maior densidade de túbulos principais nesta área) e (3) micro-ramificações, que só podem ser vistas à microscopia eletrônica, apresentam diâmetro entre 25-200 nm (a maioria tem diâmetro de 50-100 nm) e não possuem dentina peritubular. Elas podem ocorrer em qualquer região dentinária do dente e partem perpendicularmente aos túbulos principais, penetrando na dentina intertubular, onde se ramificam e se anastomosam com outras micro-ramificações de outros túbulos. Suas ramificações secundárias podem ocorrer em todas as direções, enquanto nos outros tipos isto só ocorre em direção à periferia da dentina.

Com relação à coloração, o dente é caracterizado por ser uma estrutura policromática e sua cor é estabelecida pela composição da dentina, resultando em uma coloração amarelada. O esmalte dental é translúcido e irá atenuar a cor da dentina. Quanto maior for a mineralização do esmalte, mais translúcido ele se torna. As áreas cervicais e incisais dos dentes refletem esse comportamento do esmalte e da dentina. Na região incisal, onde não existe camada de dentina interposta, a tonalidade é branca azulada, enquanto que, na cervical, a camada de esmalte é mais fina, tornando mais evidente a coloração da dentina. Com o passar dos anos, o esmalte sofre desgastes e, por sua vez, a dentina torna-se mais espessa pela formação de camadas reparadoras ou de dentina secundária, tornando os dentes mais escurecidos (ANDRADE, 2005; MANDARINO, 2003).

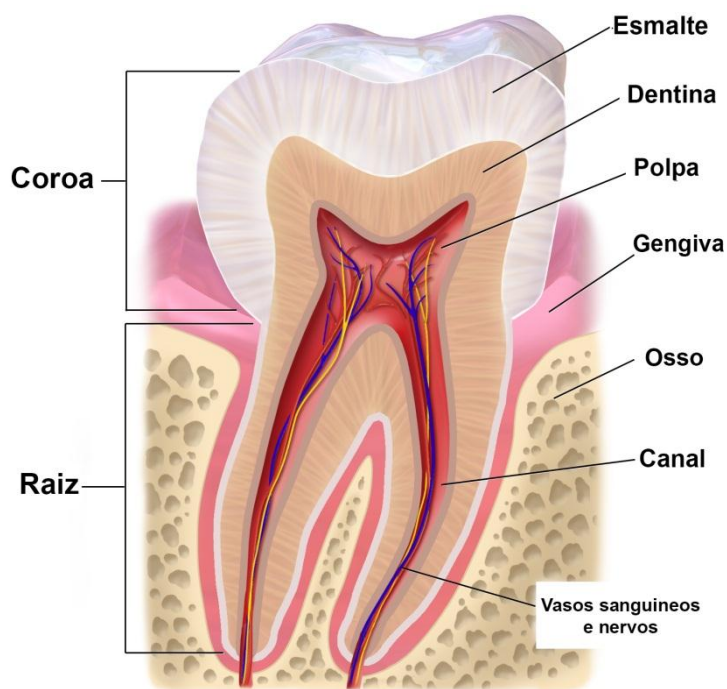


Figura 1. Representação esquemática do dente adaptada. (BRUCEBLAUS C.C.)
Disponível em: http://www.nuepe.ufpr.br/blog/?page_id=4524. Acesso em 25/01/2017

2.2 Manchamento

A percepção da cor do dente é um fenômeno bastante complexo e pode ser influenciada por diversos fatores, tais como: tipo de luz incidente, reflexão e absorção da luz pelo dente, estado de adaptação do observador e do contexto em que o dente é visto. A reflexão e a absorção de luz pelo dente, por sua vez, podem ser influenciadas também pela transmissão de luz especular através do dente, reflexão especular na superfície, absorção e dispersão da luz no interior dos tecidos dentais, conteúdo mineral do esmalte, espessura do esmalte, cor da dentina, presença de microrganismos e de fatores extrínsecos e intrínsecos. Sendo assim, o escurecimento do dente é um dos fatores mais perceptíveis rapidamente quando comparado com outras anomalias estéticas no sorriso (JOINER, 2008; PINTO et al., 2005).

O esmalte do dente apresenta-se esbranquiçado e translúcido. Ele auxilia na caracterização da cor e permite transparecer a cor da dentina, que, por sua vez, é a principal responsável pela coloração dentária e apresenta uma cor predominantemente amarelada que pode ser mais clara ou escura em função da sua espessura ou mineralização. A polpa também pode contribuir na coloração, embora em grau muito reduzido. A dentina possui leve translucidez, de modo que os dentes, onde ela é muito fina, a polpa pode influenciar na cor da coroa (TEIXEIRA; REHER; REHER, 1993).

Em condições fisiológicas normais, de acordo com a idade da pessoa, a cor dos dentes pode variar, pois, ao longo dos anos, os tecidos perdem água e retêm minerais, o que os torna mais escuros. O esmalte sofre desgaste com o tempo, ficando mais fino, e a dentina, que é a camada interna e mais amarelada, fica a mostra (CHOPARD, 2012).

Além de alterações relacionadas ao avanço da idade, outras alterações na coloração dos dentes podem decorrer de processos patológicos ou impregnação de substâncias ingeridas ou aspiradas, provocando o aparecimento de manchas na coroa. Essas características são um frequente achado em consultórios odontológicos e diferem na etiologia, composição, localização, aparência e severidade. Sendo assim, existem basicamente dois tipos de alterações no pigmento do dente, que são as manchas extrínsecas e intrínsecas. O diagnóstico do tipo de mancha é imprescindível para solucionar com sucesso esse problema estético, e para cada grupo de alteração cromática, existe um protocolo de clareamento (GARCÍA, 2001; GUTH et al., 2012; CAMPOS et al., 2005).

As manchas extrínsecas (figura 2) são aquelas que se acumulam sobre a superfície do dente e são bem mais frequentes (CHOPARD, 2012). Estas alterações podem ser causadas por diversos fatores, tais como: presença de biofilme dentário, que é caracterizado por ser uma comunidade cooperativa, bem organizada de células microbianas aderidas a uma superfície úmida (TEIXEIRA et al., 2010); a presença de cálculo nos dentes; ingestão de bebidas, alimentos, e uso de cigarros, pois a nicotina ao ser liberada provoca o amarelamento dos dentes; alguns metais, como sais de estanho e ferro; alguns enxaguatórios bucais também causam esse tipo de manchamento, e são de fácil remoção. Dentre os alimentos com maior potencial corante estão o café, chá preto, bebidas à base de cola e vinhos tintos (CHOPARD 2012; CAMPOS et al., 2005).

Portanto, os corantes e pigmentos da dieta, apesar de terem contato apenas com a superfície dentária, podem, quando em grande incidência e com o passar do tempo, sofrer um processo de impregnação no dente, uma vez que, esta estrutura dentária, apresenta um grau relativo de permeabilidade a substâncias com baixo peso molecular. Isto se torna especialmente crítico quando a dentina está exposta, uma vez que esta é ainda mais permeável que o esmalte (BARATIERI, 2001).



Figura 2. Exemplo de mancha extrínseca. Dentes manchados por hábito de fumo. Fonte: PIZETTE, 2010.

Diferente das manchas extrínsecas, as manchas intrínsecas (figura 3) determinam pigmentação no interior da estrutura dentária e são mais difíceis de serem removidas e tratadas, já que podem envolver a dentina e o esmalte, e podem ser congênicas (WATTS; ADDY, 2001). Estas alterações intrínsecas podem ser pré-eruptivas e pós-eruptivas. As primeiras surgem durante a odontogênese, e podem ser congênicas (dentinogênese imperfeita, porfirismo congênito, eritroblastose fetal, sífilis congênita, amelogênese imperfeita) ou adquiridas (utilização de fluorose e tetracilina). Já as alterações pós-eruptivas são originadas no interior da cavidade pulpar, e são causadas geralmente por traumatismos, devido ao resultado de degradação de produtos da polpa, por remoção incompleta de restos necróticos pulpares e por materiais obturadores deixados na câmara pulpar (DE MEDEIROS, 2016; MADEIRA; RIZZOLO, 2014; GARCIA, 2001).

Nos dentes vitais, o escurecimento pode ocorrer de forma natural, dentes que são naturalmente amarelados ou acinzentados; pode ocorrer também de forma fisiológica ou provocado pela ingestão excessiva de medicamentos, como a tetraciclina e fluoretos. Nesse caso, incluem-se as causas hemorrágicas e decomposição tecidual. Já nos dentes despolpados, a etiologia cromática pode ocorrer devido ao conteúdo da cavidade pulpar ou também de procedimentos operatórios, os quais podem ocorrer o acesso inadequado à câmara pulpar, remoção incompleta do conteúdo da cavidade do dente e a utilização de fármacos e materiais de preenchimentos (GIOIA, 2000).

Com relação à tetraciclina, sabe-se que este é um antibiótico de amplo espectro, que é amplamente distribuído pelo organismo e tecidos. Este medicamento se acumula no fígado, baço, medula óssea, além de ossos e dentes que não irromperam. Tem também a característica de atravessar a barreira placentária e penetrar na circulação fetal. Assim, a tetraciclina pode

causar danos estéticos ao sorriso (Figura 3), sendo que se administrada durante a odontogênese, causa o escurecimento dentário. Isto ocorre devido à sua estrutura química, caracterizada por possuir um grande número de possíveis locais de ligação em sua estrutura e formam, com grande facilidade, complexos metálicos. Seu mecanismo de ação depende fortemente da presença de íons metálicos, onde forma ligações estáveis com íons cálcio e podem prejudicar a coagulação sanguínea por um lado, e por outro induzir alterações ósseas e do esmalte (LACERDA et al., 2012; PINTO et al., 2005)

Já a fluorose dental ocorre em decorrência do excesso de ingestão de flúor durante o desenvolvimento da dentição decídua ou permanente, provocando a perda de substâncias presentes no esmalte, o que gera porosidade e algumas vezes a perda da estrutura do dente (COLOGNI, 2015; DOMINGUES et al., 2013).



Figura 3. Exemplo de mancha intrínseca. Dentes manchados pelo uso de tetraciclina (NEVILLE, 2004).

Algumas doenças também podem estar associadas a esse tipo de manchamento, como doenças exantemáticas (sarampo, varicela, escarlatina), hipocalcemia, febre reumática, eritroblastose fetal e porfiria congênita (CAMPOS et al., 2005).

Outro aspecto também determinante na cor dos dentes é a mineralização. Quanto mais mineralizado, mais escuro será o dente. A região do dente também influencia. No colo há maior espessura de dentina e menor de esmalte, o que torna a região mais amarelada. O tipo de dente também pode interferir, onde cada grupo dental apresenta diferenças na coloração. A idade, por sua vez, também é relevante nessa coloração, devido à deposição contínua da dentina secundária, estreitamento do lúmen dos túbulos dentinários, desgaste do esmalte e fatores químicos e físicos. E, por fim, existe interferência também de fatores relacionados à

luz, às superfícies lisas que refletem mais a luz e tornam os dentes mais brilhosos (TEIXEIRA; REHER; REHER, 1993).

2.3 Clareamento dental

A técnica de clareamento dental é conhecida desde o Antigo Egito. Naquela época, as pessoas utilizavam abrasivos misturados ao vinagre para obter o branqueamento de dentes. Mais tarde, os romanos passaram a utilizar urina para esse mesmo fim, prática esta que foi difundida pelos países europeus até o século XVIII (CANDIDO; PORTOLANI, 2005).

No ano de 1850, Dwinelle descreveu o clareamento de dentes despulpados com a remoção da polpa necrótica e utilização de hidróxido de sódio e cloreto de cálcio (COLOGNI, 2013).

Já no século XIX, no ano de 1864, foi descrito o clareamento interno em dentes escurecidos, onde eram utilizados alguns compostos, tais como cloro, hipoclorito de sódio, perborato de sódio e peróxido de hidrogênio. Estas substâncias eram utilizadas sozinhas ou combinadas entre si. Algumas delas eram usadas em combinação com uma fonte ativadora da reação química para melhorar a eficácia do branqueamento (CAMPAGNOLI; SCHOLZ, 2008).

Bogue em 1872 introduziu o ácido oxálico como agente clareador, onde esse reagente reagiria como solvente para o íon ferro, presentes nos canalículos por causa do extravasamento do sangue da polpa (COLOGNI, 2013).

Em 1918 foi introduzido o soperoxol, por Abott, a qual é composta por peróxido de hidrogênio 30% por peso e 100% por volume, em água (BARBOSA et al., 2012).

No século seguinte, a partir de 1989, as técnicas de clareamento foram se popularizando e sofrendo modificações, que se estendiam desde o agente clareador utilizado aos diferentes modos de apresentação, como líquido ou gel; nas modificações na concentração e formas de aplicação, com moldeiras, tiras adesivas ou vernizes, até sua forma de ativação, que pode ser química, física, LED (*Light Emmiting Diode*) ou *Laser*, sendo o primeiro artigo publicado abordando prática de clareamento no ano de 1977 por Chapple (CANDIDO; PORTOLANI JUNIOR, 2005).

Já no ano de 1992, Haywood apresentou um método mais eficaz utilizando uma substância chamada peróxido de hidrogênio (MUNDRÁ et al., 2014; FREITAS, 2015). Este tratamento caracteriza-se por ser um dos menos destrutíveis e o que mais rapidamente traz resultados para o usuário e são baseados em agentes oxidantes, conhecidos como peróxidos, que pode ser de carbamida, hidrogênio ou ambos (FILHO, 2013; RIEHL, 2002).

Ao longo do tempo, a técnica de clareamento dental passou por significativas mudanças desde suas primeiras aplicações. Ocorreu introdução de novos materiais e métodos utilizados, assim como diminuição da sensibilidade dental e agressão à polpa do dente. Alguns fatores podem influenciar na sensibilidade, como o produto utilizado e sua concentração, o tempo de permanência em contato com o dente, o método empregado e a aplicação de fonte de luz (que agem como catalisadores) (GUTH *et al.*, 2012).

Existe uma grande quantidade de métodos para o clareamento dos dentes, incluindo pastas de dentes, limpeza profissional para remover manchas e tártaros, microabrasão do esmalte com abrasivos e ácidos, colocação de coroas e facetas e clareamento interno de dentes não vitais. Atualmente, existe uma enorme busca por tratamentos que sejam minimamente invasivos, e que realizem pouco ou nenhum desgaste da estrutura dental. Nesse contexto, o clareamento dental é considerado como o tratamento estético mais procurado (JOINER; THAKKER; COOPER 2004; JOINER, 2008).

Segundo a ADA – American Dental Association, os produtos clareadores contêm peróxidos que ajudam a remover manchas profundas (fatores intrínsecos) e manchas de superfície (fatores extrínsecos). Por outro lado, existem produtos que contêm agentes que trabalham por ação física ou química para ajudar a remover manchas superficiais apenas. Produtos de clareamento podem ser administrados por dentistas no consultório odontológico, dispensados por dentistas para uso doméstico, ou comprados em farmácias “*over-the-counter* (OTC)”, e podem ser classificados em agentes de branqueamento contendo peróxido e cremes dentais clareadores (dentifrícios). Para a correta escolha da técnica de clareamento é necessária uma avaliação completa do paciente, identificando o estado bucal através de radiografias, anamneses e exame clínico, visando diagnosticar a etiologia do escurecimento dental (MARSON *et al.*, 2008).

Portanto, o clareamento dental é considerado como tratamento ouro para remoção de manchas nos dentes. Este processo consiste na aplicação de um gel clareador, que pode ser à base de peróxido de hidrogênio ou peróxido de carbamida sobre os dentes, que pode ser realizado em consultório ou pelo paciente em casa, sob supervisão do dentista (BARBOSA *et al.*, 2015).

Existem procedimentos para clareamento em dentes vitais e dentes não vitais. Para os dentes vitais existem clareamento em consultório, caseiro e “*over the counter*”. O último tem crescido muito a popularidade nos Estados Unidos nos últimos anos, com concentrações bem menores da substância ativa clareadora (3 a 6%) e são auto aplicados nos dentes, presentes em cremes dentais e tiras clareadoras. Para uma resposta rápida, usa-se o clareamento associado

com as duas técnicas, indicados em casos mais resistentes ao clareamento e para encurtar o tempo de tratamento (SOARES et al., 2008; ALQAHTANI, 2014). Para os dentes não vitais, geralmente utiliza-se uma mistura de perborato de sódio com peróxido de hidrogênio e ativado com luz (ALQAHTANI, 2014).

No que diz respeito à longevidade do efeito clareador, poucos estudos avaliaram este parâmetro do produto (MEIRELES et al., 2010).

O clareamento pela técnica caseira utiliza produtos com concentrações mais baixas de ativo clareador, entre 10 a 16%, enquanto o clareamento em consultório é realizado usando o produto com concentrações mais altas, de 30 a 38%. Entretanto, o profissional deve ficar atento durante todo o procedimento clareador, pois a alta concentração pode trazer efeitos adversos, como irritação gengival, sensibilidade dental e até mesmo ulceração em tecidos moles. Na técnica caseira, pelo fato da concentração ser menor, os efeitos colaterais também apresentam-se em menor quantidade, além de possuir baixo custo e alto grau de segurança (MARSON et al., 2008; ALQAHTANI, 2014).

Comparando a técnica de clareamento caseiro com o clareamento em consultório, o último apresenta algumas vantagens em termos médicos, como o controle dos resultados, redução do tempo de tratamento, sem contar que evita o desconforto do uso prolongado da moldeira, e ingestão do produto (SHAO et al., 2012).

Segundo Meireles et al. (2010), um certo número de ensaios clínicos tem comparado o desempenho de agentes com concentração mais elevada e de concentração mais baixa, utilizados em consultório e casa, respectivamente, e a maioria mostrou um efeito branqueador semelhante para ambas as concentrações e técnicas. No entanto, o surgimento de sensibilidade gengival aumenta, com o aumento da concentração.

As substâncias clareadoras atuais incluem agentes ativos e agentes não ativos. Entre os agentes ativos estão peróxido de hidrogênio e peróxido de carbamida. Além disso, tem-se os tensoativos, agentes espessantes, conservantes, aromatizantes entre outros. O gel de carbopol é o agente espessante mais utilizado, pois aumenta a viscosidade dos materiais de branqueamento e aumenta a liberação de oxigênio ativo em até quatro vezes (ALQAHTANI, 2014).

No ramo da Odontologia, os peróxidos são utilizados para diversas situações, como agente antibacteriano, tratamento de pericoronarites, irrigação de condutos radiculares, auxilia na remoção de saburra no dorso da língua, e como clareador dental. (RIEHL, 2002).

Embora o mecanismo exato que ocorre o clareamento dental não seja totalmente esclarecido, sabe-se que o que possibilita a redução das moléculas dos cromógenos da dentina

através de reação de oxidação redução é a permeabilidade da estrutura dental aos agentes clareadores. O sucesso do tratamento estaria relacionado com a habilidade da substância clareadora de penetrar nos túbulos dentinários, e assim reagir com moléculas escurecidas (SCHIAVONI, 2010; BOAVENTURA et al., 2012; GREENWALL; LI, 2013).

Assim, o principal mecanismo de ação dos agentes clareadores pode ser resumido em uma reação de oxidação-redução, pois o clareamento ocorre através da oxidação dos compostos orgânicos, liberando radicais livres (em maior parte o oxigênio), que irão penetrar nos túbulos dentinários, agindo diretamente nos compostos com cadeias carbônicas, e desta forma irá reduzir os pigmentos presentes na estrutura dentária, ou seja, esse processo consiste em uma reação onde a parte orgânica será convertida em dióxido de carbono e água, reduzindo a coloração dos pigmentos presentes na estrutura dentária (SOARES, 2008; FRANCCI; MARSON, 2010; MANDARINO, 2003; ERHARDT; SHINOHARA, 2013). Além disso, ocorre a conversão dos compostos de carbono pigmentados e com ligação dupla, em grupos hidroxila que se apresentam sem cor. Nesse processo de clareamento dental deve-se ter cautela para não ultrapassar o ponto de saturação, que é o momento em que ocorre o máximo do branqueamento do dente, pois passando deste ponto, os pigmentos deixam de ser clareados e o agente clareador começa a atuar em outros compostos que apresentam cadeias de carbono, como por exemplo, a matiz do esmalte, deixando o dente mais frágil, e assim, perde o benefício estético (ANDRADE, 2005; FRANCCI; MARSON, 2010; MANDARINO, 2003; SOARES et al., 2008).

Para todos os tipos de clareamento dental, deve-se considerar que o dente é permeável aos agentes clareadores, sendo que estes irão se espalhar pela estrutura dentária (esmalte e dentina) ocasionando o efeito clareador (Figura 4) nas regiões orgânicas do dente (SOARES, 2008; VENTURINI, 2007).



Figura 4. Antes e após o clareamento dental caseiro. (FRANCCI; MARSON, 2010).

Para a realização do processo de clareamento, utiliza-se também a ativação com fontes de luz ou calor como os lasers de argônio ou LED (*Light Emmitin Diodes*), que constituem

radiações não-ionizantes, que resultam num efeito fotoquímico e fototérmico, onde o alvo é somente as moléculas escurecidas. O aumento de temperatura causado por esses aparelhos é mínimo e não gera dano à polpa dentária (EDHARDT; SHINOHARA, 2009). Entretanto, há comprovações no meio científico, de que esta fotoativação nos géis clareadores é desnecessária, visto que os dentes sofrem clareamentos com a presença ou ausência de luz, e a utilização dessa fonte pode ser prejudicial à estrutura do dente, devido ao surgimento de inflamação pulpar e/ou hipersensibilidade após as sessões de clareamento (BARBOSA et al., 2015)

Portanto, o clareamento ou branqueamento dental é considerado uma indústria em crescimento, onde a demanda por dentes brancos e um sorriso bonito dos consumidores aumenta cada vez mais. No clareamento dental, agentes à base de peróxido são os mais usualmente aplicados aos dentes, a fim de remover uma descoloração dos mesmos que se constroem com o tempo (MUNDRA et al., 2014).

No que diz respeito às complicações envolvidas com clareamento de dentes não vitais, está a reabsorção radicular externa, o qual o mecanismo exato que ocorre não é esclarecido. Sugere-se que ocorra uma percolagem do peróxido proveniente da câmara pulpar através dos canalículos dentinários em direção aos tecidos periodontais. Assim, esse peróxido daria início a uma reação inflamatória no ligamento periodontal, em função da baixa de pH, levando à reabsorção radicular externa (ERHARDT; SHINOHARA, 2003). Anteriormente, ao utilizar o peróxido de hidrogênio com ativação por fontes de calor, ocorria a alta penetração da substância, que gerava aumento da sensibilidade e reabsorções internas (BORTOLATO et al., 2012).

Vários são os mecanismos associados ao desencadeamento de reabsorção, entre eles a ação química e física de agentes clareadores, a concentração do agente clareador e também o tipo de técnica utilizada. O clareamento interno e externo de dentes permanentes tem sido associado com frequência a este processo patológico de reabsorção, por perda de tecidos duros na porção cervical externa dos dentes, devido a uma eventual lesão na camada de tecido cementóide (SILVA et al., 2010).

Com relação aos dentes não vitais, após a remoção da polpa o dente perde sua translucidez devido à desidratação dos tecidos dentais, assim, o profissional pode lançar mão de alguns tipos de tratamento, os quais são a manutenção do dente estático, recuperar a estética do dente através de manobras restauradoras e protéticas ou clareamento dental. Para se executar as técnicas de clareamento com total segurança, o canal radicular deve estar

hermeticamente obturado e a coroa dental deve estar relativamente intacta (ERHARDT; SHINOHARA, 2013).

A seleção de um clareador dental pode ser baseada na concentração do agente ativo, a viscosidade do agente (maior viscosidade aumenta a retenção do material), e outras características de aceitação pelo paciente. Quanto maior a concentração do ativo, mais rápido será o clareamento, entretanto, maior será a chance de apresentar sensibilidade dental. Assim, o equilíbrio entre essa sensibilidade do dente e as necessidades de branqueamento a ser atingida por cada paciente é individual (TAM, 1999).

Para auxiliar nesse processo, alguns clareadores dentais contêm um corante que atua como indicador de tempo, onde a cor altera de avermelhada até transparente no final do processo. Quando irradiado com luz, converte essa energia térmica que acelera o processo de penetração do peróxido no dente, e conseqüentemente o clareamento. É importante evitar o sobre-aquecimento dos dentes. Com a utilização de luz, o processo ocorre em menor tempo do que sem a mesma (BISPO, 2008).

2.3.1 Peróxido de hidrogênio

Os peróxidos são encontrados em várias partes do corpo humano, como nas salivas, nas lágrimas, em tecidos inflamados e nas sinapses neurais. Algumas enzimas regulam o aporte dessa substância nos tecidos vivos, tais como as peroxidases e as superoxidodismutases. Estas enzimas transformam o peróxido em seu óxido de origem, liberando assim, uma espécie de oxigênio denominada oxigênio nascente (RIEHL, 2002;).

O peróxido de hidrogênio, por sua vez, é uma das substâncias oxidantes mais versáteis que existe. Através da catálise, ele pode ser convertido em radical hidroxila, com reatividade inferior apenas ao flúor. Apesar do poder de reação, essa substância é um metabólito natural em muitos organismos, o qual, ao se decompor, resulta em oxigênio e água (MATTOS et al., 2003; GREENWALL; LI, 2013).

O peróxido de hidrogênio pode ser aplicado diretamente sobre o dente ou produzido localmente com uma reação química a partir de precursores, como perborato de sódio ou peróxido de carbamida. O peróxido de hidrogênio pode difundir-se através do esmalte do dente para alcançar a junção da dentina e regiões da própria dentina (GUTH et al., 2012; EIMAR et al., 2012).

Esta substância é considerada um potente agente oxidante, pois apresenta grande concentração de oxigênio liberada, facilitando assim, a sua penetração por entre os espaços interprismáticos e canalículos dentinários (ERHARDT; SHINOHARA, 2013).

Os produtos à base de peróxido de hidrogênio são instáveis e devem ser armazenados em frasco âmbar no refrigerador. Esta substância pode perder seu potencial oxidante em 50% ou mais, num período de seis meses (JUNIOR, 2001). Devido à natureza desse produto, quimicamente instável, independente da concentração e a forma de apresentação do agente clareador, especialmente as soluções, todas essas substâncias são muito sensíveis às condições de armazenamento, perdendo o poder de ação ao longo do tempo, e se expostas à luz e calor (BARATIERI et al., 2011).

Quanto aos efeitos adversos dos clareadores, o mais comum, quando do uso das soluções clareadoras dentais, é uma moderada sensibilidade, a qual é passageira e surge nas primeiras horas após a remoção da moldeira, ou assim que é iniciado o tratamento. Acredita-se que esta sensibilidade transitória esteja relacionada com a dosagem do clareador e é devida ao livre trânsito das substâncias de baixo peso molecular do agente clareador que podem chegar até a polpa. Segundo Herald Riehl (2002), quanto mais concentrado for um peróxido ou maior o seu tempo de uso, independente da concentração, maior é o risco de porosidade e permeabilidade no esmalte. O peróxido vai alcançar, além do esmalte, a dentina e o tecido pulpar. Portanto, quanto menor a concentração e o tempo de uso dos peróxidos, menores os riscos de danos aos tecidos dentários.

O clareamento com peróxido de hidrogênio pode ser feito utilizando a substância isoladamente, ou em associação com perborato de sódio, e tem a função de clarear dentes vitais ou não-vitais. A solução penetra no esmalte e nos túbulos dentinários para propiciar o clareamento. Por ser uma substância muito cáustica, aconselha-se a proteção da gengiva marginal (COLOGNI, 2013).

Para esse tipo de clareamento, é utilizada uma barreira gengival, para evitar que o produto entre em contato com a gengiva, causando desconforto e irritação gengival (MARSON et al., 2008).

2.3.2 Peróxido de carbamida

Peróxido de carbamida, também conhecido como peróxido de ureia, está entre os agentes clareadores mais utilizados na odontologia brasileira. Este é um produto da reação de peróxido de hidrogênio e ureia, resultando numa forma sólida com estabilidade superior ao peróxido de hidrogênio. A ureia pode ajudar o processo de branqueamento por sua decomposição em amônio e dióxido de carbono, o que aumenta o pH e melhora o processo (DE FREITAS, 2015).

Quando em 1989, no trabalho de Haywood e Heyman foi utilizado o peróxido de hidrogênio com moldeiras pré-formadas, foi concluído que este produto causava muita sensibilidade. Assim, os autores tiveram a ideia de utilizar um precursor do peróxido de hidrogênio, o peróxido de carbamida associado ao carbopol, na forma de gel. Nesse gel, haveria uma fonte de peróxido de hidrogênio de baixa concentração por um período prolongado, o que permitiria uma ação lenta, porém, contínua, com pouca chance de sensibilidade para o paciente (MARSON *et al.*, 2008).

Esta substância possui ainda outros usos, como a utilização para alívio de inflamação na gengiva, superfície da mucosa oral e lábios, emulsificação e dispersão da cera dos ouvidos, e como antissépticos (BISPO, 2008).

A eficácia do clareamento em casa, com peróxido de carbamida, tem sido bem documentada em estudos clínicos, bem como a incidência da sensibilidade nos dentes, que corresponde ao efeito adverso mais comum, que varia de “suave” para “moderado”, em severidade. A utilização de concentrações mais elevadas dessa substância também foi avaliada *in vivo* e *in vitro*, e, a medida que aumenta a concentração, aumenta a incidência de sensibilidade dental. Essa sensibilidade foi diminuída com a adição de nitrato de potássio (MEIRELES *et al.*, 2010; ONTIVEROS *et al.*, 2012).

Ao pensar em peróxido de carbamida numa concentração maior, de 37%, o mecanismo de ação está baseado na dissociação de 25% de ureia e 10% de peróxido de hidrogênio. O principal benefício está na baixa concentração do peróxido de hidrogênio que é liberado, bem como na presença da ureia, que regula o pH intracoronário durante o processo. Esses dois fatores em conjunto, com a difusão do peróxido entre os túbulos dentinários, pode dar início a uma reação inflamatória, podendo causar um quadro de reabsorção radicular externa (ERHARDT; SHINOHARA, 2013).

A ureia, por sua vez, tem como característica, possuir baixo peso molecular (64g/mol) e também se move livremente através do esmalte e dentina. Em função disto, e do intenso movimento livre desses peróxidos, estes agentes clareadores são capazes de clarear regiões dentais profundas, mesmo quando estas se encontram cobertas por amplas restaurações de resinas compostas ou porcelanas, como no caso de facetas (JUNIOR, 2001).

Com relação ao peróxido de carbamida utilizado a 10%, com a devida supervisão de um dentista, ainda é considerado o tratamento padrão ouro para branqueamento de dentes e sua concentração é a única com selo de aceitação da American Dental Association (ADA), que garante a segurança e eficácia para uso doméstico, com baixa sensibilidade gengival (MEIRELES *et al.*, 2010; CARLSON, 2003).

Em nível de comparação entre os dois tipos de produtos, torna-se importante, portanto, salientar que os clareadores dentais à base apenas de peróxido de hidrogênio, não apresentam os efeitos de elevação de pH salivar e da placa bacteriana, já que não existe a presença de ureia. Assim, os produtos clareadores com a presença de apenas peróxido de hidrogênio não apresentam as mesmas vantagens cariostáticas que os clareadores à base de peróxido de carbamida (JUNIOR, 2001; SUNDFELD, 2013).

O peróxido de carbamida tem também atividade antimicrobiana, ao reagir com a membrana bacteriana, lipídeos e DNA, causando a morte celular. Esse clareador tem sido o mais utilizado para a técnica de clareamento vital caseiro, devido a algumas características peculiares (JUNIOR, 2001).

As propriedades antibacterianas dessa substância estão bem documentadas. Existem vários produtos à base de peróxido de carbamida, nos quais, a concentração desta substância ativa varia de 10 a 37%. As soluções com peróxido de carbamida possuem baixo peso molecular e capacidade de difundir-se livremente na dentina, o que possibilita o clareamento de regiões profundas (COLOGNI, 2013; AZARCHIK et al. 2010).

Com relação aos efeitos indesejáveis, o clareamento dental com peróxido de carbamida usado na concentração a 35% deve ser realizado em consultório e tem sido estudado por diversos autores que demonstraram uma alteração morfológica do esmalte, mudança inorgânica, perda de camada aprismática dos dentes e desmineralização do esmalte (EFEOGLUC; EFEOGLUA; WOODB, 2007).

Segundo Mahalamix et al., (2013), embora os clareadores dentais à base de peróxido de hidrogênio e peróxido de carbamida tragam benefícios estéticos aos dentes, estes trazem também efeitos negativos na superfície dental e é um motivo de preocupação, já que alguns cientistas comprovaram que existe mudanças na textura externa do dente, composição e microdureza do esmalte associadas a estes tratamentos.

Um fator importante na ação desses produtos é o veículo em que eles estão associados. Os géis hidrossolúveis têm sido muito utilizados, pois facilitam o espalhamento e podem veicular ativos hidrossolúveis. Estudos de reologia de formulações farmacêuticas estão se tornando cada vez mais frequentes, pois sabe-se que a estabilidade física da formulação está diretamente associada ao controle de qualidade e aceitação do produto (CORRÊA et al., 2015). Assim, ao longo dos anos, novos tipos de veículos estão sendo estudados a fim de aprimorar a ação dessas substâncias (BARIL et al., 2012).

2.4 Nanotecnologia

A palavra nanotecnologia vem do grego “nano” que significa “anão”. O estudo com a nanotecnologia é considerado recente, tendo início no ano de 1959, com o físico americano Richard Feinman, que afirmou que o homem seria possível, em algum dia, manipular os átomos de forma a construir estruturas de dimensões muito pequenas e seria capaz de construir materiais inexistentes na natureza (DE SOUZA, 2012). Claramente, a nanotecnologia não é uma miniatura de sistemas de entrega de fármacos coloidais, tais como suspensões, lipossomas e emulsões, e sim, está predisposta a ser transformada em um sistema mais sofisticado, associados a dimensões menores que 100 nm (LEE, 2004).

O termo nanotecnologia foi utilizado pela primeira vez em 1974 por um cientista japonês chamado Norio Taniguchi, o qual definiu a nanotecnologia como um processo de separação, consolidação e deformação dos materiais em nível atômico ou molecular (MONTEIRO, 2013).

Segundo a FDA (2011), a nanotecnologia é definida como processo para obtenção, controle, fabricação e/ou manipulação de materiais que possuem dimensão “nano”, que possuem tamanhos da ordem de até alguns nanômetros, ou seja, com dimensões de um milionésimo de milímetro ($1\text{nm} = 10^{-9}\text{m}$), (figura 5), e tem recebido muita atenção atualmente, com o objetivo de transportar substâncias para o organismo, tecidos ou até mesmo as células, a fim de melhorar a eficácia terapêutica e diminuir o efeito tóxico das substâncias nela carregada. (ZANETI-RAMOS et al., 2008 , FAROHKZAD; LANGER, 2009; PITAKSUTTEEPONG, 2016; KALLIL, 2013).

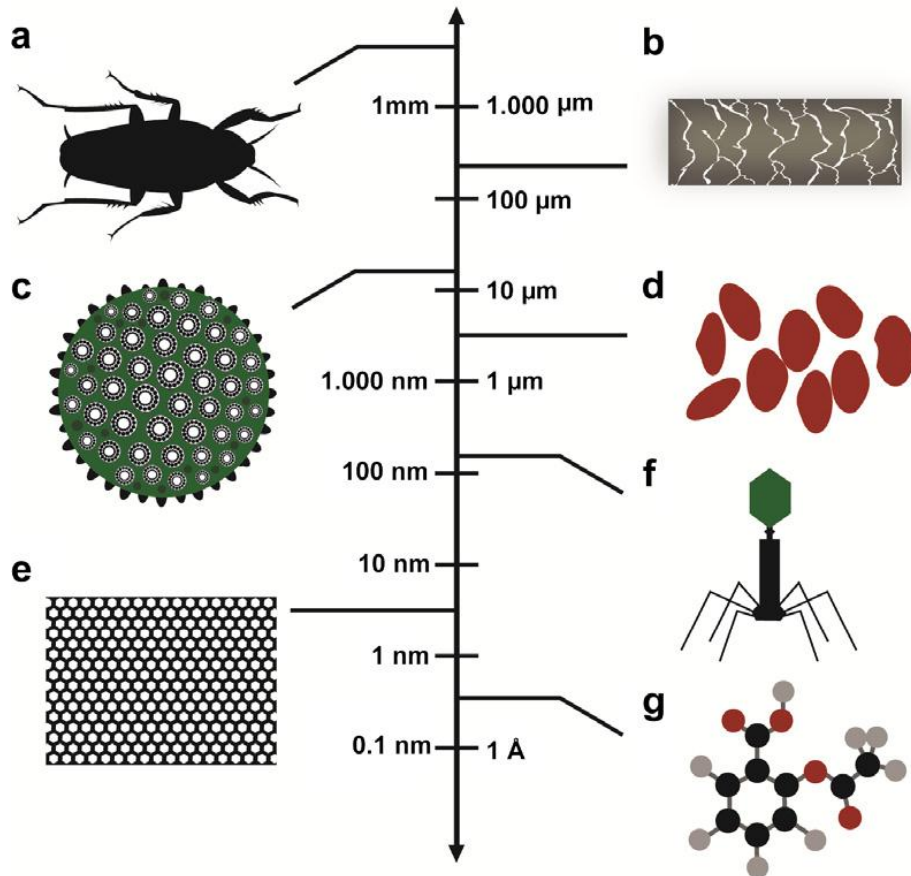


Fig. 5. Perspectiva em nanoescala relacionada a objetos naturais: (a) inseto; (b) fio de cabelo; (c) pólen; (d) células sanguíneas; (e) rede de nanocristais de cobalto; (f) bacteriófago; (g) molécula de ácido acetilsalicílico (MIHRNYAN et al. 2012)

A nanotecnologia se encontra como um dos principais focos das atividades de pesquisa, desenvolvimento e inovação nos países industrializados do mundo. Os investimentos superam dois bilhões de dólares por ano e seu desenvolvimento tem sido apontado como uma revolução tecnológica. Sabe-se, portanto, que as propriedades dos materiais contidos neste nível atômico ou subatômico podem diferir significativamente das propriedades dos mesmos materiais em maior tamanho (ZANETI-RAMOS et al., 2008).

Esse interesse crescente em nanotecnologia resultou na identificação de várias propriedades químicas e físicas associadas aos materiais. Seu impacto na sociedade vai muito acima dos limites da ciência normal (MIHRANYAN; FERRAZ; STROMME, 2012).

Nos últimos anos, a nanotecnologia tem sido considerada uma área estratégica de investimentos, sobretudo, nos países desenvolvidos. Nesses mercados internacionais, esse setor movimentava em torno de 147 bilhões de dólares por ano e mais de mil produtos utilizam

sistemas nanométricos no seu desenvolvimento, com uso de nanopartículas, nanotubos, nanoemulsões ou matérias-primas nanoestruturadas (MARTINELLO; AZZEVADO, 2009).

No que diz respeito ao uso de nanotecnologia a nível industrial, uma das primeiras indústrias a implementar a nanotecnologia no desenvolvimento de produtos foi a indústria cosmética. Um grande número de patentes foi registrado nesse setor (ZANETI-RAMOS et al., 2008). No ano de 2009, 13% dos produtos tecnológicos baseados em nanotecnologia foram classificados como produtos cosméticos. Esse ramo tem crescido muito nos últimos anos, sendo que o número de produtos registrados em nanotecnologia cresceu consideravelmente entre 2005 e 2009. Sabe-se que, entre 1994 e 2005, a L’Oreal AS (França) foi classificada como a quinta empresa do mundo com base total no número de patentes registradas com nanotecnologia (MIHRANYAN; FERRAZ; STROMME, 2012). No Brasil, o ministério da Ciência e Tecnologia investiu uma média de U\$ 5 milhões por ano na área ao longo de 2004-2008, e entre 2014 e 2015 foram previstos investimentos na ordem de U\$ 440 milhões (NOLASCO, 2016).

A empresa cosmética pioneira em introduzir um cosmético nanotecnológico foi a Lancôme, no ano de 1995, quando lançou um creme para o rosto constituído por nanocápsulas de vitamina E pura, para combate de envelhecimento da pele. A partir daí, diversas empresas internacionais renomadas também passaram a investir em pesquisa para desenvolvimento de produtos nesta área. No Brasil, a primeira empresa a colocar no mercado um nanocosmético foi O Boticário, com um creme anti-sinais, com vitamina A, C e K em sua composição. A maioria das patentes de produtos cosméticos com partículas nanométricas tem como foco, os produtos destinados à aplicação da pele do rosto e do corpo, com ações antienvelhecimento e de fotoproteção, a fim de penetrar nas camadas dérmicas mais profundas, potencializando a ação do produto (BARIL, 2012; NOLASCO, 2016).

Assim, a indústria cosmética tem investido cada vez mais na utilização de sistemas nanoestruturados com diferentes aplicações (DAUDT et al., 2013). O Brasil ocupava em 2015 o terceiro lugar no ranking do mercado mundial de cosméticos, estando atrás apenas dos Estados Unidos e Japão, e ainda possui grande potencial de crescimento tendo como características ser fonte de uma variedade de princípios ativos e insumos de origem natural e propiciar oportunidade para uso de novas tecnologias para aumentar a produtividade e eficácia dos produtos (MILES; LEITE, 2015). Atualmente, o Brasil ocupa o quarto mercado consumidor de higiene pessoal, perfumaria e cosméticos com cerca de 30 bilhões de dólares arrecadados segundo dados de 2015; atrás apenas dos Estados Unidos, China e Japão. Estima-

se que o Brasil represente 7.1% do consumo mundial e posicione-se em um terceiro lugar no setor de higiene oral (ABIHPEC, 2016).

A utilização de partículas nanométricas em cosmética é considerada mais vantajosa do que as formulações tradicionais, já que a utilização de pequenas partículas com princípios ativos potencializa efeito dos produtos, pois estas penetram nas camadas mais profundas do alvo de ação (BARIL et al., 2012). É esta a alegação utilizada, para melhorar a entrega dos ingredientes cosméticos no órgão alvo, no sentido de estabelecer alternativas terapêuticas mais eficientes, possibilitando então o uso de produtos com mais segurança e efeitos adversos menores (KATZ et al., 2015).

Embora as propriedades iniciais de nanomateriais foram estudadas por suas características físicas, mecânicas, elétricas, magnéticas, químicas e biológicas, recentemente, a atenção tem sido dada para a aplicação desses sistemas na área farmacêutica, especialmente na entrega de fármacos, devido aos desafios existentes nas drogas tradicionais, tais como baixa biodisponibilidade, estabilidade *in vivo*, solubilidade, absorção intestinal sustentada, entrega do fármaco no local alvo, eficácia terapêutica, dentre outros. Assim, a nanotecnologia melhora o desempenho e aceitabilidade dos sistemas que a utilizam (EMEJE et al., 2012).

Os sistemas nanoestruturados mais utilizados na cosmética podem ser classificados em: cristais líquidos (DE ANDRADE, 2008), nanocápsulas, nanoesferas, nanopartículas lipídicas sólidas, nanoemulsões, lipossomas, niossomas e microemulsões (MILES; LEITE, 2015).

Portanto, dentre os diversos produtos nanotecnológicos utilizados, estão as microemulsões. Em 1943, Hoar e Schulman relataram a formação de forma espontânea, de uma solução transparente, onde havia a presença de óleo, água, um tensoativo e um cotensoativo representando a descrição do que apenas em 1959 foi chamada microemulsão (ME). Desde então, o uso de microemulsões atrai considerável atenção em vista de seu uso em uma gama de produtos, tais como tintas, refrigerantes, loções, refrescantes bucais, cosméticos, bem como carreadores de fármacos (DAMASCENO et al., 2011).

Ao longo dos anos, as microemulsões foram investigadas por diversos autores que perceberam que fluidos macroscopicamente homogêneos podem se formar sem a necessidade da adição de energia quando se misturam adequadamente os seguintes componentes: tensoativo com adição ou não de cotensoativo (anfifílicos), solvente orgânico hidrofóbico (fase oleosa) e água. Assim, o antigo conceito de que água e óleo não se misturam sofreu modificações, já que foi comprovado que a adição de um terceiro componente em dois líquidos considerados imiscíveis pode resultar na diminuição (ou aumento) da solubilidade

desses líquidos. Caso esse terceiro componente seja um tensoativo, este reduz a tensão interfacial entre esses dois líquidos fazendo-os capazes de se dispersarem um no outro (ROSSI et al., 2007). Portanto, as microemulsões apresentam-se como sistemas termodinamicamente estáveis, translúcidos, isotrópicos, de dois líquidos imiscíveis um no outro, os quais são estabilizados pela presença de tensoativos, com dimensão de até 100 nanômetros (OLIVEIRA et al., 2009).

As MEs desempenham um grande papel na vida cotidiana do corpo humano. Em alguns casos, este sistema ajuda na solubilização ou na entrega dos ativos para os locais necessários. São também utilizadas na área de formulação de agroquímicos, preparação de adjuvantes de vacinas para melhorar a eficácia dos ativos, processo de flotação na indústria de papel e celulose, cimento e asfalto, petróleo, espumas de combate a incêndios, agentes de desembaçamento e formulação de cosméticos (NAJJAR, 2012).

Com relação à classificação (Figura 6), as microemulsões são divididas em três tipos; água em óleo A/O, óleo em água O/A, e bicontínua. A primeira se caracteriza pela existência de uma fase interna, dispersa ou descontínua composta pela fase oleosa e a fase externa ou contínua constituída pela fase aquosa. Já a ME A/O é caracterizada pela fase interna composta por água e a fase externa composta pela fase oleosa. Nas MEs bicontínuas, os componentes hidrofílicos e lipofílicos formam uma estrutura com volumes de fase oleosa e aquosa praticamente iguais (FORMARIZ et al., 2005). Os sistemas microemulsionados apresentam, em função da sua composição química, uma grande diversidade estrutural e são constituídos de microgotículas dispersas e dinâmicas, de diâmetro que varia de 5 a 100 nanômetros (ROSSI et al., 2007).

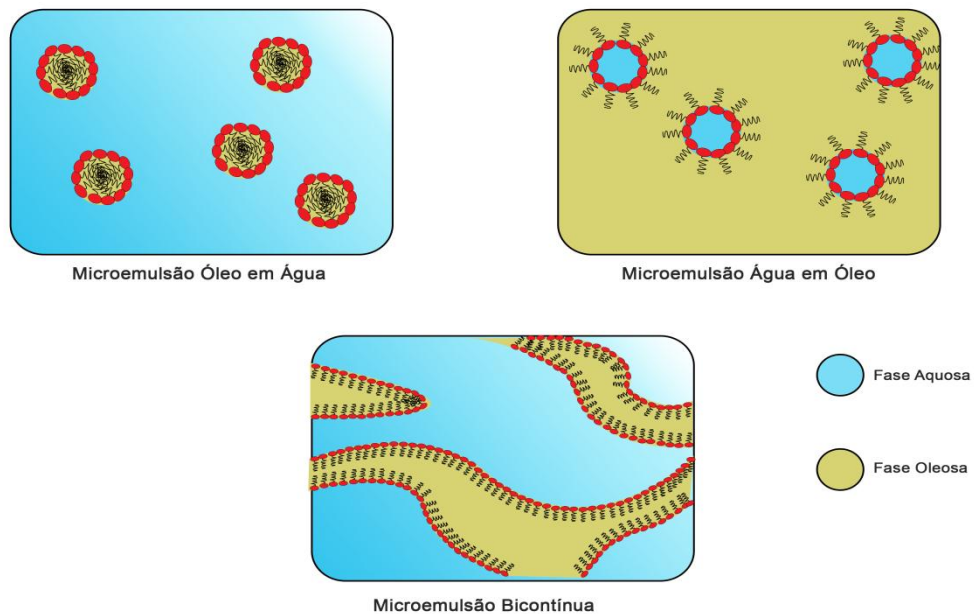


Figura 6. Microemulsões óleo em água, água em óleo e bicontínua (MORAIS JUNIOR, 2015).

No que diz respeito à compreensão da termodinâmica das microemulsões, sabe-se que devem ser considerados todos os tipos de interações existentes entre os componentes presentes nesse sistema, ou seja, óleo, água, surfactante e microestruturas. A natureza das interações entre óleo e água é repulsiva, e a presença dos tensoativos altera o equilíbrio entre as forças. O efeito estabilizador do tensoativo é exercido pela formação de diferentes tipos de microestruturas para favorecer as interações de estabilização. Portanto, a compreensão da microestrutura das microemulsões é de primordial importância (NAJJAR, 2012).

As ME caracterizam-se por possuírem uma baixa tensão interfacial entre as fases imiscíveis e oferecem a vantagem de formação espontânea, estabilidade termodinâmica, simplicidade de preparo, capacidade de solubilização em solutos lipofílicos, hidrofílicos e melhor solubilização de produtos hidrofóbicos. O desenvolvimento desses sistemas trouxe uma grande capacidade para tratar inúmeras doenças (FANUN, 2012). Quando um sistema microemulsionado é formado, os componentes combinados produzem um filme misto adsorvido que se torna responsável pela redução da tensão superficial (ROSSI et al., 2007). A possibilidade de formação desse sistema depende do equilíbrio hidrófilo-lipófilo do tensoativo utilizado, que é determinado pela sua estrutura química e outros fatores, tais como

temperatura, força iônica, presença de cotensoativo, variação dos potenciais químicos dos constituintes do sistema (ROSSI et al., 2007).

Já a energia livre da formação das microemulsões pode ser considerada a depender da medida em que o surfactante reduz a tensão superficial da interface óleo-água e a mudança na entropia do sistema, de tal modo que $\Delta G = \mu \cdot \Delta A$, sendo ΔG a variação de energia livre, μ a tensão superficial e ΔA a área de superfície. Ou seja, quando maior a área interfacial, menor a tensão superficial, e mais termodinamicamente estável é o sistema (LAWRENCE; REES, 2000).

Os tensoativos, por sua vez, são moléculas que apresentam uma parte com característica apolar ligada a uma com característica polar. Assim, os tensoativos são anfifílicos, onde possuem características polares e apolares ao mesmo tempo, e tem como função diminuir as tensões interfaciais dos sistemas (DALVIN, 2011).

Muita atenção tem sido dada aos sistemas nanoestruturados de tensoativos, devido à capacidade que tem sido atribuída a eles em aumentar a eficácia do produto que os utiliza e a formação desses sistemas termodinamicamente estáveis requer uma adição adequada dos componentes correspondentes das microemulsões (FANUN, 2008).

As naturezas do tensoativo, cotensoativo e óleo no sistema nanodisperso são essenciais na formulação. Assim, a construção do diagrama de fases aparece como uma ferramenta fundamental para caracterizar em que condições experimentais tais sistemas existem e em que proporções dos componentes outras estruturas estão presentes. Seleciona-se a região do diagrama de fases que melhor representa a condição mais apropriada para a incorporação do ativo (FORMARIZ, 2004).

Este diagrama, chamado Diagrama de fases ternário, contém três componentes representados, diferente do diagrama de fases pseudoternário, que possui mais de três componentes. Neste último, dois dos componentes são colocados num mesmo grupo, como numa mistura de água, óleo, tensoativo e cotensoativo, os dois últimos são colocados em um único grupo (CABRAL, 2012).

No digrama de fases pseudoternário, cada vértice do triângulo representa 100% de um componente em particular. Neste diagrama é possível identificar várias regiões geradas, assim como aquelas que representam a melhor combinação dos componentes utilizados na formulação, bem como suas quantidades que produz o sistema de maior estabilidade (FORMARIZ, 2004).

Esses diagramas são construídos em três dimensões a partir de dados obtidos por uma titulação de diferentes composições, onde ocorre adição fracionada de água, no sistema

composto por óleo e tensoativos e cotensoativos e posterior observação, para a classificação do sistema (LAWRENCE; REES, 2000).

Existe um estado intermediário de transformação térmica a partir do estado sólido para o estado líquido descrito por Lehmann em 1889, chamado “cristal líquido” (Figura 7), o qual, assim como a microemulsão, também é muito utilizado por sua aplicação tecnológica. Esta fase intermediária apresenta características de sólidos e líquidos, possui ordem estrutural, rigidez e ligações definidas como os sólidos e mobilidade, regiões desordenadas e fluidas como os líquidos, ou seja, possui uma mesofase que tem propriedades mecânicas típicas de estado líquido, fluidez e tensão de superfície, mas certa ordem molecular e dessa forma constitui uma fase fluida desordenada, ou cristal líquido (DE ANDRADE, 2010; BREVACQUA, et al., 1991).

Os cristais líquidos também tem potencial para utilização em formulações cosméticas. Esse nome vem do fato de que, devido às interações moleculares, além da fluidez característica dos líquidos, este sistema possui propriedades características de sólidos cristalinos (KROIN, 1985). Sabe-se que a aplicação desse sistema em formulações com cristais líquidos é um alvo de interesse tanto pela indústria farmacêutica, como pela indústria cosmética, devido a algumas vantagens oferecidas, tais como aumento da solubilidade e estabilidade das formulações, possibilidade de incorporação de fármacos lipofílicos e hidrofílicos, liberação controlada de ativos, proteção contra degradação térmica e fotodegradação (BRINON et al., 1999; BEVACQUA et al., 1991; BECHTOLD, 2005; MISHRA et al., 2016).

Os cristais líquidos representam, portanto, uma terceira fase numa emulsão, pois não podem ser definidos como fase interna ou externa. Este tipo de sistema pode ser facilmente detectado através de microscopia de luz polarizada, e são classificados em duas categorias: os termotrópicos e liotrópicos (MORAIS, 2006; DE ANDRADE, 2008; BEVCQUA et al., 1991).

Os termotrópicos são constituídos por substâncias orgânicas e dependem do aumento da temperatura do sistema, são pouco estáveis, e são classificados em nemáticos ou esméticos (MORAIS, 2006). Já os liotrópicos dependem da interação entre moléculas anfifílicas dos tensoativos e água. Quando estes são submetidos a um aumento na temperatura, as cadeias lipofílicas rearranjam-se em um estado líquido desordenado e a água penetra nas cadeias hidrofílicas e mantém a água entre as lamelas. Esse arranjo e a estrutura líquida- cristalina liotrópica possuem capacidade de refletir a luz polarizada, apresentando birrefringência que pode ser observada por meio de microscópio de luz polarizada (TOPAN, 2012; SANTOS,

2006; WAGEMAKER, 2013).Dentre as mesofases liotrópicas, a depender da concentração do tensoativo, várias formas líquido-cristalinas podem ser formadas, tais como as fases lamelar, hexagonal e a fase cúbica (DE ANDRADE, 2008).

A fase lamelar consiste de camadas duplas de tensoativos com os grupos polares introduzindo nas camadas aquosas, em disposição linear de moléculas anfifílicas formando algumas bicamadas, que se posicionam de forma alternada com o conteúdo aquoso (LOPES, 2013). Uma característica importante nesse tipo de fase é a fluidez, apesar da grande quantidade de tensoativos presentes, e a adição de água em excesso nesse sistema pode ocasionar um aumento do espaço lamelar e eventualmente resultar numa fase cúbica (MORAIS, 2006; MARSON, 2005).

A fase hexagonal, por sua vez, é formada por estruturas cilíndricas infinitas que possuem compartimentos aquosos que são separados por camadas de moléculas anfifílicas (fase hexagonal reversa) ou vice-versa (normal). Essas fases se organizam bidirecionalmente, e possuem viscosidade semelhante a um gel (PETRILLI, 2013).

Com relação à fase cúbica, sabe-se que estas são formadas por bicamadas cúbicas que se estendem tridimensionalmente, separados por filme e água, os quais aparecem dimensões nanométricas. As fases cúbicas podem ser classificadas com base no grupo espacial em fase primitiva, giróide e diamante (LOPES, 2013; WAGEMAKER, 2013).

As três fases (hexagonal, cúbica e lamelar) estão representadas na figura 7:

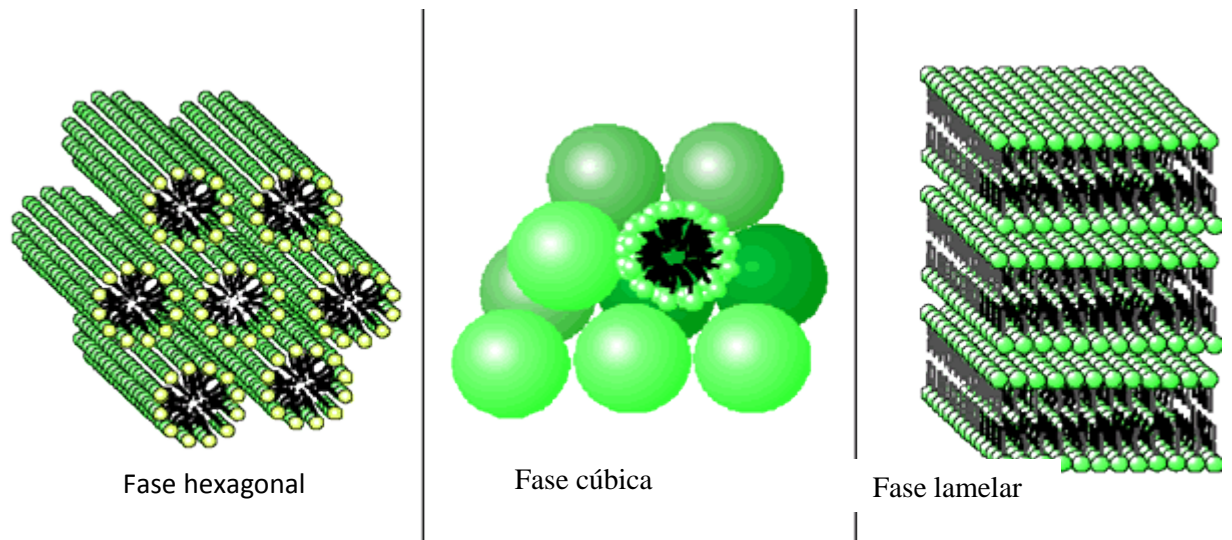


Figura 7. Representação ilustrativa das fases hexagonal, cúbica e lamelar, respectivamente, de cristais líquidos liotrópicos (ROLF, D, 2002). Disponível em >
http://www.dermotopics.de/english/issue_2_02_e/daniels_novelgels_2_02_e.htm. Acesso em:
04/10/2015.

3. Justificativa

A seleção de um clareador dental pode ser baseada na concentração do agente ativo, a viscosidade do agente (maior viscosidade aumenta a retenção do material), e outras características de aceitação pelo paciente. Quanto maior a concentração do ativo, mais rápido será o clareamento, entretanto, maior será a chance de apresentar sensibilidade dental. Assim, o equilíbrio entre essa sensibilidade do dente e as necessidades de branqueamento a ser atingida por cada paciente é individual.

Segundo Herald Riehl (2002), quanto mais concentrado for um peróxido ou maior o seu tempo de uso, maior é o risco de porosidade e permeabilidade no esmalte. O peróxido vai alcançar, além do esmalte, a dentina e o tecido pulpar. Portanto, quanto menor a concentração e o tempo de uso dos peróxidos, menores os riscos de danos aos tecidos dentários.

Embora o mecanismo exato que ocorre o clareamento dental não seja totalmente esclarecido, sabe-se que o que possibilita a redução das moléculas dos cromógenos da dentina através de reação de oxidação redução é a permeabilidade da estrutura dental aos agentes clareadores. O sucesso do tratamento estaria relacionado com a habilidade da substância clareadora de penetrar nos túbulos dentinários, e assim reagir com moléculas escurecidas.

Sabendo-se que as micro-ramificações dos túbulos dentinários apresentam diâmetro entre 25-200 nm (a maioria tem diâmetro de 50-100 nm), no presente trabalho pretendeu-se desenvolver e caracterizar dois produtos inovadores contendo peróxido de hidrogênio em 2 concentrações diferentes: uma a 6% e outro a 14%, veiculado em sistema nanodisperso com possibilidade de permear nos canalículos dentinários, otimizando o processo de clareamento dental, seja por redução da dose ou do tempo de aplicação, bem como avaliar sua estabilidade, que seja de baixo custo, que apresente eficácia em etapa posterior de avaliação e com patente nacional.

4. *Objetivos*

4.1 Objetivo geral

Desenvolver, caracterizar e avaliar a estabilidade de sistemas nanodispersos (microemulsões ou cristal líquido) contendo peróxido de hidrogênio a 6% e 14% para dois clareadores dentais.

4.2 Objetivos específicos

- 4.2.1 Realizar o doseamento do peróxido de hidrogênio;
- 4.2.2 Obter os sistemas nanodispersos para veicular o peróxido de hidrogênio;
- 4.2.3 Caracterizar físico-quimicamente os sistemas nanodispersos contendo peróxido de hidrogênio;
- 4.2.4 Avaliar a estabilidade dos sistemas nanodispersos contendo peróxido de hidrogênio.

5. Material e Métodos

5.1 Doseamento de peróxido de hidrogênio

Para realizar o doseamento foi medido cerca de 1 mL de concentrado de peróxido de hidrogênio em um balão volumétrico de 100 mL, e diluído com água até completar o volume, com posterior mistura do conteúdo. Após isso, uma alíquota de 20 mL desta solução foi retirada e transferida para um erlenmeyer com adição de 20 mL de ácido sulfúrico 2M e titulado permanganato de potássio 0,1M. Cada mL de permanganato de potássio 0,1M é equivalente a 1,701 mg de peróxido de hidrogênio (USP, 2011).

5.2 Preparação dos sistemas nanodispersos

5.2.1 Construção do Diagrama de Fases Pseudo-Ternário

Foram construídos dois diagramas de fase de maneira tradicional por titulação lenta de uma série de misturas de óleo/tensoativos com uma fase aquosa, à temperatura ambiente. Foi construído um diagrama com a seguinte composição, a princípio: fase oleosa composta por Miristato de Isopropila, a fase aquosa composta por água e uma mistura de tensoativo e co-tensoativo composta por Óleo de rícino hidrogenado e etoxilado (PEG 40) e monooleato de sorbitano-(Span 80) (2:1) e o segundo diagrama com fase oleosa composta por Miristato de Isopropila, a fase aquosa por água e a mistura de tensoativo e co-tensoativo composta por monooleato de v (Span 80) e Monolaurato de sorbitano etoxilado (Tween 20) e óleo de rícino hidrogenado e etoxilado (PEG 40) (1:1:1).

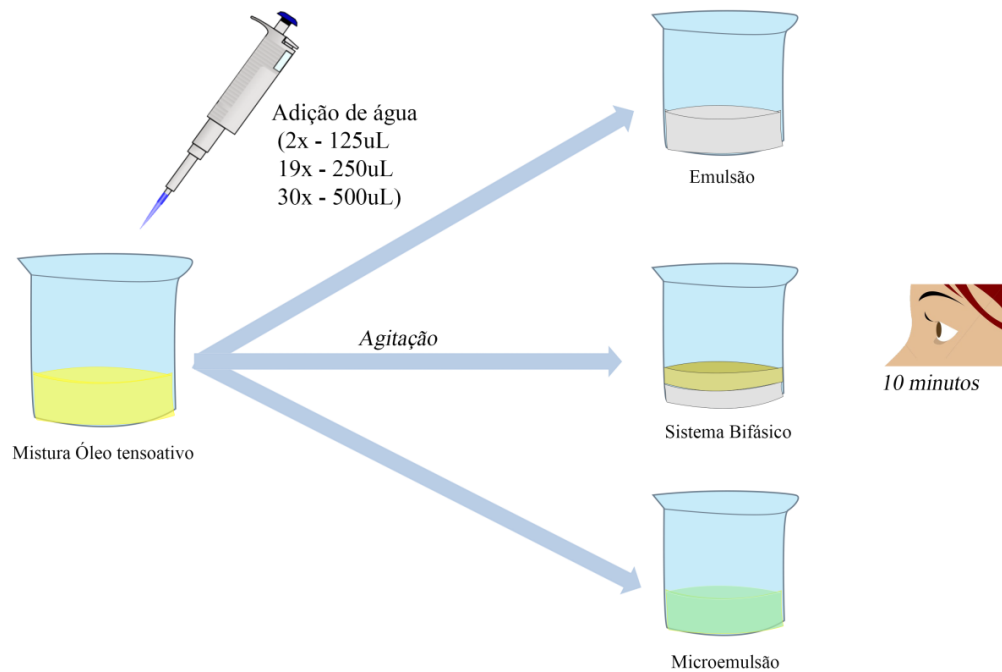


Figura 8. Procedimento de Titulação no diagrama de fases (MORAIS JUNIOR, 2015).

5.3 Seleção dos sistemas nanodispersos

Os sistemas nanodispersos foram selecionadas a fim de se verificar a influência tanto da (i) porcentagem de óleo como da (ii) mistura de tensoativos na veiculação do peróxido de hidrogênio. Os dois diagramas obtidos apontaram as quantidades exatas de óleo, tensoativos e fase aquosa utilizados para obter sistemas. O peróxido de hidrogênio foi incorporado numa fase do sistema, segundo teste de solubilidade, durante o preparo das formulações selecionadas. As formulações com o peróxido de hidrogênio foram caracterizadas conforme descrito no item a seguir:

5.4 Caracterização físico-química dos sistemas nanodispersos

5.4.1 Microscopia de luz polarizada

Amostras de determinadas regiões dos diagramas de fases foram observadas em Microscópio de Luz Polarizada. Foram examinadas amostras que apresentarem transparência (possíveis microemulsões), mas também as mais ou menos translúcidas que por ventura foram formadas. As amostras foram colocadas sobre lâminas de vidro cobertas por lamínulas e, posteriormente observadas no microscópio (Olympus BX-50).

5.4.2. Tamanho das gotículas e Índice de Polidispersividade

Os sistemas nanodispersos contendo peróxido de hidrogênio tiveram o tamanho de gotículas determinados por dispersão dinâmica de luz utilizando um Zetasizer Nano ZS modelo ZEN3601 (Malvern Instruments Ltd., UK). com ângulo fixo de 173°, à temperatura de 25°C. Todas as análises foram realizadas em triplicata. Os dados foram coletados e analisados no Zetasizer Software (v. 6.12).

5.4.3. pH

Os sistemas contendo peróxido de hidrogênio tiveram seus valores de pH determinados por um pHmetro MS- Tecnopom Instrumentação®, modelo mpA-210.

5.4.4 Potencial Zeta

Os sistemas contendo peróxido de hidrogênio tiveram o tamanho de gotículas determinados por dispersão dinâmica de luz utilizando um Zetasizer Nano ZS modelo ZEN3601 (Malvern Instruments Ltd., UK), à temperatura de 25°C. Todas as análises foram realizadas em triplicata. Os dados foram coletados e analisados no Zetasizer Software (v. 6.12).

5.4.5 Doseamento de peróxido de hidrogênio nos sistemas nanodispersos

Cerca de 2 mL do sistema contendo Peróxido de Hidrogênio foi transferido para um balão contendo 20 mL de água e posteriormente foram adicionados 20 mL de ácido sulfúrico 2M e titulado com permanganato de potássio 0,1M. Cada mL de permanganato de potássio 0,1 M corresponde a 1,701 mg de peróxido de hidrogênio (USP, 2011).

5.4.6 Reologia

O perfil reológico do sistema nanodisperso selecionado foi avaliado por um Reômetro *Brookfield*, modelo DV-III Ultra, acoplada a um computador com o *Software Rheocalc v.3.2 Brookfield Engineering Laboratories*, com a utilização de *spindle SC4-25* à 25°C.

As medições foram realizadas em velocidades progressivamente maiores (intervalos de 4 a 24 rpm) para obtenção da curva descendente, para a formulação contendo peróxido de hidrogênio a 6%; já para a formulação contendo peróxido de hidrogênio a 14% as medições foram realizadas em velocidades progressivamente maiores (intervalos de 3 a 16 rpm) para a obtenção da curva ascendente e em velocidades progressivamente menores (intervalo de 16 a 3 rpm), para obtenção da curva descendente. A determinação foi realizada em triplicata.

5.5 Avaliação de estabilidade

5.5.1. Teste de estabilidade preliminar - Centrifugação

Os sistemas contendo peróxido de hidrogênio foram centrifugadas imediatamente após o preparo a 3000 rpm (rotações por minuto) por 30 minutos, à temperatura ambiente, a fim de se determinar sua estabilidade como um sistema isotrópico de fase única (BRASIL, 2004).

5.5.2. Estresse térmico

As amostras selecionadas foram submetidas ao aquecimento (estufa) na faixa de temperatura de 40 a 80°C \pm 5°C, durante ciclos de 30 minutos, com incrementos de temperatura de 5°C após cada ciclo. Após o término do teste, as amostras foram avaliadas quanto ao aspecto macroscópico, pH, condutividade, potencial zeta e tamanho de gotículas, que foram registrados em cada ciclo em que a mesma foi submetida a fim de avaliar a estabilidade da mesma (MORAIS et al., 2008; BRASIL, 2004).

5.5.3 Avaliação da estabilidade acelerada

As amostras selecionadas foram submetidas a diferentes temperaturas (4 \pm 2°C, 25 \pm 2°C, 40 \pm 2°C) (BRASIL, 2004), por um período de 90 dias. As leituras foram realizadas no tempo zero, 1°, 7°, 15°, 30°, 60° e 90° dias. As amostras foram avaliadas quanto a possíveis alterações nos aspectos macroscópicos, teor, variações nos valores de pH, condutividade, potencial zeta e tamanho de gotículas (BRASIL, 2004).

6. Referências

- ABIHPEC – Associação Brasileira da Indústria de Higiene Pessoal, Perfumaria e Cosméticos. **Panorama do setor de HPPC 2016**. 2016. Disponível em: <<https://www.abihpec.org.br/novo/wp-content/uploads/2016-PANORAMA-DO-SETOR-PORTUGU%C3%8AS-14jun2016.pdf>>. Acesso em: 26 Ago. 2016.
- ALQAHTANI, M. Q. Tooth-bleaching procedures and their controversial effects: A literature review. **The Saudi Dental Journal** v.26, 33–46, 2014.
- ANDRADE, A. P. **Efeito da técnica de clareamento no conteúdo mineral do esmalte dental humano**. 92f. Dissertação (Mestrado em Dentística) - Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.
- ASH, M. M.; NELSON, S. J. W. **Anatomia dental, fisiologia e oclusão**. 9 Ed. Elsevier Brasil, 2004.
- BALESTRIN, E. A. **Análise topográfica, diametral e quantitativa de túbulos dentinários em canais radiculares de dentes humanos**. Dissertação (Mestrado) Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto, 2009.
- BARATIERI, L. N. **Odontologia restauradora: Fundamentos e possibilidades**. São Paulo: Santos, p.675-699, 2001.
- BARIL, M. B.; FRANCO, G. F; VIANA, R. S; ZANIN, S. M. W. Nanotecnologia aplicada aos cosméticos. **Visão Acadêmica**, Curitiba, v.13, n.1, Jan. - Mar., 2012.
- BARBOSA, D. C. et al. Estudo comparativo entre as técnicas de clareamento dental em consultório e clareamento dental caseiro supervisionado em dentes vitais: uma revisão de literatura. **Ver. Odontol. Univ. Cid. São Paulo**, 27 (3) : 244-52, 2015.
- BETCHTOLD, I. H. Cristais líquidos: Um sistema complexo de simples aplicação. **Revista Brasileira de Ensino de Física**, v.27, n. 3, p. 333-342, 2005.
- BISPO, L. B. Clareamento dentário: uma nova perspectiva. **Revista Bras. de Odontol**, v. 65, n. 2, p. 263-267, 2008.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de estabilidade de produtos cosméticos**. Brasília: ANVISA, 2004.
- BRINON, L. et al. Percutaneous absorption of sunscreens from liquid crystalline phases. **J. Control. Rel.**, 60, p. 67-76, 1999.
- BOAVENTURA, J. M C. et al. Clareamento para dentes despolpados: revisão da literatura e considerações. **Rev. Odontol. Univ. Cid. São Paulo**, 24(2): 114-22, 2012.

- BORTOLATTO, J. F. et al. Clareamento interno em dentes despulpados como alternativa a procedimentos invasivos: relato de caso. **Rev. Odontol. Univ. Cid. São Paulo** ,24(2): 142-52, maio-ago, 2012.
- CABRAL, D. L. M. **Sistemas microemulsionados contendo o tensoativo siliconado comercial Q2-5211: Caracterização e possíveis aplicações em formulações de antifúngos e pesticidas.** Dissertação (Mestrado) Viçosa – MG, 2012.
- CAMPAGNOLI, K. R.; SCHOLZ J. N. Clareamento de dentes desvitalizados: técnica LED com peróxido de hidrogênio **Rev Clín Pesq Odontol.**,maio/ago;4(2):107-112, 2008.
- CAMPOS S. F. F.; SILVA C. R. G.; CESAR I. C.R.; REGO, M.A. Avaliação de técnica de escurecimento de dentes decíduos por meio de fotorreflectância. **Cienc Odontol Bras**, out./dez.; 8 (4): 49-55, 2005.
- CANDIDO, M. S. M.; PORTOLANI JUNIOR, M. V. Efeito dos agentes clareadores sobre as estruturas dentais. **Revista de Odontologia da UNESP.** 34(2): 91-4, 2005.
- CARLSON T. J. Clinical evaluation of in-office and at-home bleaching treatments. **Operative Dentistry**, 28:114–21, 2003.
- CARVALHO, N. R. et al. **Clareamento Caseiro Supervisionado: Revisão de Literatura.** Departamento de Prótese de Cirurgia Bulco Facial. UFPE. Recife - PE, Brasil. 2008.
- CHOPARD, R. P. **Anatomia odontológica e topográfica da cabeça e do pescoço.** Rio de Janeiro: Santos Editora, 2012.
- COLOGNI, J. **Clareamento endodôntico – Revisão Bibliográfica e caso clínico.** Londrina, 2013.
- CORRÊA, N. M.; CAMARGO JÚNIOR, F. B.; IGNÁCIO, R. F.; LEONARDI, G. R. Rheological behavior of diferente hydrophlic gels. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 34, n. 3, 2011.
- DA SILVA, S. A.; FONSECA, R. B. **Influência da aplicação prévia de dessensibilizantes no clareamento dental com peróxido de carbamida a 16% e peróxido de hidrogênio a 35%;** 2010.
- DALTIN, D. **Tensoativos: química, propriedades e aplicações,** São Paulo: Blucher, 2011.
- DAMASCENO, B.P.G. et al. Microemulsão: um promissor carreador para moléculas insolúveis. **Rev Ciênc Farm Básica Apl.**,32(1):9-18, 2011.
- DAUDT, R. M. et al. A nanotecnologia como estratégia para o desenvolvimento de cosméticos. **Ciência e Cultura**, v. 65, n. 3, p. 28-31, 2013.

- DE FREITAS, C. M. D. **Teor de peróxido de carbamida em clareadores dentais manipulados na cidade de Cascavel – PR.** Cascavel, Paraná, 2015.
- DE MEDEIROS, G. B. S. **Avaliação microestrutural, química e mecânica do esmalte dentário após o clareamento com peróxido de hidrogênio.** Departamento de Odontologia – Universidade Estadual da Paraíba – Campina Grande, 2016.
- DE SOUZA L. G; **O uso da Nanotecnologia na Formulação de Cosméticos.** 2012
- DOMINGUES et al. **Fluorose – Tratamentos estéticos.** 2011
- ERHARDT, M. C. G; SHINOHARA, M. S. Clareamento dental interno. **RGO**, 51 (1) : 23-39, jan/fev/mar., 2009.
- EFEOGLUA, N. EFEOGLUC, C. WOODB. D. J. **Dental materials.** 900–904, 2007.
- GELFUSO, G. M.; LOPEZ, R. F. V. Water in oil nanoemulsion for topical delivery cisplatin obtention and characterization. **Brasilian Journal of Pharmalogical Sciences**, São Paulo, v. 39, n. 2, p. 326, 2006.
- GULTZ, J. KAIM, J; SCHERER, W; GUPTA, H. Two in-office bleaching systems: a scanning electron microscope study. **Compend Contin Educ Dent.**:20(10): 965-8, 970, 1999.
- EIMAR, H et al. Hydrogen peroxide whitens teeth by oxidizing the organic structure journal of dentistry. **J. Dent.** 2012.
- EMEJE, O. CHINWUDE, O. AKPABIO, E. I. OFOEFULE, S. I. Nanotechnology in Drug Delivery. **Advances in Novel Drug Carrier Systems**© 2012
- FAROKHZAD, O. C.; LANGER, R. **While both organic and inorganic technologies are under development, controlled-release polymer technologies and liposomes will likely continue to have the greatest clinical impact for the foreseeable future.** Laboratory of Nanomedicine and Biomaterials and Department of Anesthesiology, Brigham and Women’s Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts,2009.
- FANUN, M. **Microemulsions: properties and applications.** CRC Press, 2008.
- FANUN, M. Microemulsions as delivry systems. **Current Opinion in Colloid & Interface Science**, v. 17, n. 5, p. 306-313, 2012.
- FEARON, J. Tooth whitening: concepts and controversies. **International Dentistry SA**, v. 11, n°2, 2007.
- FILHO, J M .**Clareamento de Dentes Vitais com Peróxido de Carbamida.** Universidade ESTADUAL Paulista. Araçatuba – SP, 2013
- FRANCCI, C. MARSON, F. C. Clareamento dental – Técnicas e conceitos atuais. **Rev. Assoc paul cir dente**, ed esp(1):78-89, 2010.

- FORMARIZ, T. P. **Incorporação da doxorrubicina em microemulsões estabilizadas por fosfatidilcolina de soja e estudo de atividade antiproliferativa *in vitro* através de cultura de células**. 199p. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Araraquara, 2004.
- FORMARIZ et al. Microemulsões e fases líquidas cristalinas como liberação de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 41, n. 3, p. 301-313, 2005.
- GARCÍA, C. R. C. **Clareamento de dentes vitais**. Florianópolis, 2001.
- GALEMBECK, F. ; CSORDAS, Y. **Cosméticos - A Química da Beleza**. 2010.
- GIOIA, T. **Avaliação de quatro técnicas de clareamento para dentes não vitalizados: Hilito ativado por luz halógena, peróxido de hidrogênio ativado por laser de argônio, peróxido de hidrogênio ativado por espátula aquecida e “walking bleach” – Estudo *in vitro* , em dentes bovinos**. Faculdade de Odontologia de São Paulo, 2000.
- GUIMARÃES, G. P. **Desenvolvimento e caracterização de microemulsão antifúngica contendo derivado de tiofeno**. 2013. 120 f. Dissertação (Mestrado em Ciências farmacêuticas) – Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande – PB, 2013.
- GREENWALL, L; LI, Y. Safety issues of tooth whitening using peroxide-based materials. **British Dental Journal**, vol.215, nº1, 2013.
- GUTH et al. Clareamento dental em consultório em dentes vitais com Whiteness HP Blue 20% e Whiteness HP Maxx 35% - Relato de caso clínico. **Revista Dentística Online** – ano 11, n 23, 2012.
- HOAR T. P; SCHULMAN, J. H. L. Transparent water-on-oil dispersions, the oleopathic hydro-micelle. **Nature**. Vol 152, p 102-103, 1943.
- JUNIOR, A. P. N. **Clareamento de dentes vitais, o estado da arte**. Florianópolis – SC, 2001.
- JOINER, A. The bleaching of teeth: a review of the literature. **Journal of dentistry**, v. 34, n. 7, p. 412-419, 2006.
- JOINER, A.; THAKKER, G.; COOPER, Y. Evaluation of a 6% hydrogen peroxide tooth whitening gel on enamel and dentine microhardness *in vitro*. **J. Dent.**, v.32, n.1, p.27-34, 2004.
- KALLIL, T. **National nanotechnology initiative strategic plan**. 2013.
- KATZ, L; DEWAN, K.; BRONAUGH, R. **Nanotechnology in cosmetics Food and Chemical Toxicology** s2–s7 06.020, 2015.
- KREILGAARD, M. Influence of microemulsions on cutaneous drug delivery. **Advanced drug delivery Reviews**, Amsterdam, v. 54, n. 1, p. 77-98, 2002.

- KRON, T. **Cristais líquidos**. Cad. Cat. Ens. Fis, Florianópolis, 2(1): 25-30, abr. 1985.
- LACERDA et al. **Manchamento dentário por tetraciclina: como ocorre?** Faculdade de Odontologia de Lins/Unimep, 2012.
- LAWRENCE, M.J. & REES, D.G. Microemulsions-based as novel drug delivery systems. **Adv. Drug Delivery Rev.**, 45: p 89-121, 2000.
- LAZARCHIK, D. A. HAYWOOD, D.M D .Use of tray-applied 10 percent carbamide peroxide gels for improving oral health in patients with special-care needs. **JADA**, Vol. 141, Junho 2010.
- LEE, V. H. L. Nanotechnology: challenging the limit of creativity in targeted drug delivery. **Advanced Drug Delivery reviews**. 56,1527-1528, 2004.
- LEITE, M. F. **Desenvolvimento e caracterização de microemulsões contendo extrato e óleo essencial de *Baccharis dracunculifolia* para enxaguatório bucal**. Tese (Doutorado). Universidade de São Paulo. 2009.
- LOPES, J. R. **Desenvolvimento e caracterização de sistemas nanoestruturados contendo Procetyl AWS como tensoativo, miristato de isopro'pila e ácido oleico como fase oleosa e água como fase aquosa para incorporação de vitaminas do complexo B**. Centro Universitário de Araraquara- São Paulo, 2013.
- MADEIRA, M. C. RIZZOLO, J. C. **Anatomia do dente**. 7 ed. Sarver, 2014. MAHALAXMI, S et al. Effect of bleaching with two different concentrations of hydrogen peroxide containing sweet potato extract as an additive on human enamel: An *in vitro* spectrophotometric and scanning electron microscopy analysis. **J Conserv Dent**. Jan-Feb; 16(1): 45–49, 2013.
- MANDARINO, F.; BARBIN. E. L.; SPANÓ, J. C. E.; PÉCORA, J. D. **Clareamento Dental**. Laboratório de Pesquisa em Endodontia da FORP-USP. 2003.
- MARSON, F. C. SENSI, L G. REIS. Novo conceito na clareação dentária pela técnica no consultório. **R Dental Press Estét, Maringá**, v. 5, n. 3, p. 55-66, jul./ago./set. 2008.
- MARTINELLO, T. AZEVEDO, V. C. **Nanotecnologia em Cosmético**. Instituto Racine, publicado em Indústria Farmacêutica. 2012.
- MASSON, D.S. **Desenvolvimento e avaliação da estabilidade físico-química de emulsões O/A quanto à variação de umectantes e à adição de ativos despigmentantes**. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto- SP, 2005.
- MATTOS, I L. SHIRAIISHI, K. A. BRAZ, A. D, FERNANDES, J. R. Peróxido de hidrogênio: Importância. **Quim. Nova**, Vol. 26, No. 3, 373-380, 2003.
- MICHIELIN, M. B. **Avaliação clínica da efetividade de géis clareadores de baixa concentração no clareamento em consultório de dentes polpados, com e sem emprego de**

- fonte de luz híbrida e condicionamento ácido prévio do esmalte.** Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Odontologia de Bauru – Universidade São Paulo, 2015.
- MISHRA, A. B. et al. Comparative study of nanoparticles doped in Liquid Crystal Polymer System. **Journal of Molecular Liquids**, vol. 224. Part A, p. 668-671, 2016.
- MJÖR, I. A.; NORDAHL, I. The density and branching of dentinal tubules in human teeth. **Archives of Oral Biology**, v. 41, p. 401-12, 1996.
- MUNDRA et al. Hardness, friction and wear studies on hydrogen peroxide treated bovine teeth. Vol. 89, Pages 109-118. **Tribology International**, 2014.
- MONTEIRO, L. M. **Sistema nanoestruturado polimérico contendo hidroximetilfurfural: preparação, caracterização físico-química e avaliação *in vitro* da atividade leishmanicida potencial.** Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Universidade São Paulo, 2013.
- NAJJAR, Reza. **Microemulsions-A Brief Introduction.** INTECH Open Access Publisher, 2012.
- NOLASCO, L. G. **Regulamentação jurídica da nanotecnologia.** Tese (Doutorado) – Faculdade Federal de Goiás, Goiânia, 2016.
- OLIVEIRA, A. Z. M. **Desenvolvimento de formulações cosméticas com ácido hialurônico.** (Mestrado em Tecnologia Farmacêutica) - Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 2009.
- ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Quão comum é o câncer de pele?** 2009. Disponível em: <<http://www.who.int/uv/faq/skincancer/en/index1.html>> Acesso em 15 de abr 2013.
- PETRILLI, R. **Nanopartículas de fase líquido cristalinas hexagonal funcionalizadas com peptídeos de transdução para veiculação de siRNA na terapia de doenças tópicas.** Dissertação (Mestrado), Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, 2013.
- PINHEIRO, M. C. **Clareamento Dental com Peróxido de Hidrogênio contendo nanopartículas de óxido de titânio como semicondutor. Efeito de concentrações, tempos e formas de ativação.** Universidade Estadual Paulista - Araraquara, 2013.
- PINTO, M. et al. Manchamento por tetraciclina: como tratar? **Revista da faculdade de odontologia de Porto Alegre**, 46(1), 54-58, 2005.
- PIROLO, R. et al. Effect of coffee and cola-based soft drink on the color stability of bleached bovine incisors considering the time elapsed after bleaching. **J Appl Oral Sci.** v. 22(6), 2014.
- PIZETTE, N. **Os efeitos do cigarro sobre os dentes e a boca.** 2010.
- RIEHL, H. **Estudo *in vitro* do efeito de três diferentes agentes clareadores sobre a dureza e rugosidade do esmalte dentário bovino.** Bauru, 2002.

- ROLF, D. Novel Gel Systems. Institut fuer Pharmazeutische Technologie, **Technische Universitaet Braunschweig**, Mendelssohnstr.1, D-38106 Braunschweig, 2002.
- ROMAN, L.; GIOSO, M. A. Endodontia – anatomia, fisiopatologia e terapia para afecções dos tecidos internos do dente. **Medvep – Revista Científica de Medicina Veterinária – Pequenos Animais e Animais de Estimação**; 2(7): 195-203, 2004.
- ROSSI, C. G. F. T. et al. Microemulsões: uma abordagem básica e perspectivas para aplicabilidade industrial. **Rev Univ Rural Ser Cienc Exatas Terra**, v. 26, p. 45-66, 2007.
- SCHIAVONI, R. J. S. **Avaliação da eficácia do clareamento, permeabilidade e morfologia superficial do esmalte submetido a diferentes técnicas de aplicação do peróxido de hidrogênio a 35%, após a aplicação de flúor**. Ribeirão Preto, 2010.
- SILVA et al. Etiologia e prevenção das reabsorções cervicais externas associadas ao clareamento dentário. **Ver. Sul-Bras Odontol**. Mar; 7(1): 78-89, 2010.
- SILVA, C. M. et al. **Anatomia dentária. Guia curricular para formação de técnico em higiene dental para atuar na rede básica do SUS**. p. 89, 1994. Disponível em http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/cd06_04.pdf#page=91
- SILVA, et al. Reanatomização e recontorno cosmético de dentes anteriores com anomalia de forma. Relato de caso clínico cosmetic realingment of anterior teeth with morphology alteration. Case report. **Arquivo Brasileiro de Ondologia**. Pag. 55-48, 2006.
- SILVEIRO et al. Análise topográfica, diametral e quantitativa de túbulos dentinários em canais radiculares de dentes humanos. **Cienc Odontol Bras**, out./dez.; 9 (4): 35-43, 2006.
- SOARES et al. Clareamento Em Dentes Vitais: Uma Revisão Literária. Faculdade de Odontologia, Universidade Federal da Bahia - UFBA. Salvador – BA – Brasil. **Rev. Saúde.Com**, 2008.
- SUNDFELD, R. H . **Clareamento de dentes vitais com peróxido de carbamida**. Araçatuba – SP, 2013.
- TEIXEIRA, L. M. REHER, P. REHER, V. G. Anatomia aplicada à Odontologia. 2 ed. Minas Gerais : **Guanabara Koogan** , 1993.
- TEIXEIRA, K. I. R.; BUENO, A. C.; CORTÉS, M. E. Processos físico-químicos no biofilme dentário relacionados à produção da cárie. **Quim. nova esc**, v. 32, n. 3, p. 145-50, 2010.
- PEDRAZZI, V. et al.; Herbal Mouthwash Containing Extracts of Baccharis dracunculifolia as Agent for the Control of Biofilm: Clinical Evaluation in Humans. **The Scientific World Journal**, v. 2, p. 20-29, 2014.
- PITAKSUTTEEPONG, T. Nanotechnology: Effective topical delivery systems * **asian journal of pharmaceutical sciences**, 16–17 17, 2016.

- NAJJAR, R. **Microemulsions – A Brief Introduction** .Polymer Research Laboratory, Faculty of Chemistry, University of Tabriz, Tabriz, Iran, 2012.
- NEVILLE, Brad W. **Patologia oral & maxilofacial**. 2. ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2004. xviii, 798 p, il. Tradução de: Oral & maxillofacial pathology
- ONTIVEROS, J. C. ELDIWANY, M. S. Clinical effectiveness and sensitivity with overnight use of 22% carbamide peroxide gel. **Journal of dentistry** 40s,17– e 24, 2012.
- REIS, NETTO. Restabelecimento estético funcional de dentes ântero superiores com rara alteração de cor e forma. Relato de caso clínico. **Revista Dentística online**, ISSN 1518-4889 – ano 10, número 20, jan/mar 2011.
- RIBEIRO, R. G. **Estudo da permeabilidade dentinária das paredes dos canais radiculares instrumentados com diferentes soluções irrigantes, associadas ou não à irradiação de laser Er:YAG**. Faculdade de Odontologia de Ribeirão Preto. USP, Ribeirão Preto, 2001.
- SANTOS, O. D. H et al. Study of liquid-crystalline phases during evaporation in vegetable oil emulsions. **Journal of Dispersion Science and Technology**, New York, v. 27. N 7, 2006.
- TOPAN, J. F. **Emulsões à base de óleo de girassol (*Helianthus annus L.*) com cristal líquido: avaliação das propriedades físico-químicas e atividade cosmética**. Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, 2012).
- SHAO, M. Y et al. The effects of light on bleaching and tooth sensitivity during in-office vital bleaching: A systematic review and meta-analysis. **Journal of dentistry** 40, 644-653, 2012.
- SYDNEY, G. B. et al. *In vitro* Analysis of Effect of Heat Used in Dental Bleaching on Human Dental Enamel. **Braz Dent J.**, 2002.
- TAM, L. et al. Clinical trial of three 10% carbamide peroxide bleaching products. **Journal Canadian Dental Association**, v. 65, p. 201-207, 1999.
- VENTURINI, A. F. **O peróxido de hidrogênio como agente clareador interno**. Faculdade Uningá. Passo Fundo, 2007.
- United States Pharmacopeial – USP**, 2011.
- WATTS, A. ADDY, M. Tooth discoloration and staining : a review o literature. **British Dental Journal**, vol. 190, nº6, 2001.
- WIGGS, R. B., LOBRISE, H. B. **Veterinary dentistry: principles and practice**. Philadelphia : **Lippincott – Raven**, 1997.
- WAGEMAKER, T. A. L. **Aplicação do óleo de café em formulações cosméticas: avaliação da estabilidade e da eficácia protetora**. Tese (Doutorado), Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2013.

ZANETTI-RAMOS, B. G. CREZYNSKI-PASA, T. B. O desenvolvimento da nanotecnologia: cenário mundial e nacional de investimentos Nanotechnology development: world-wide and national investments **Rev. Bras. Farm.**, 89(2), 2008 97

7. Capítulo 1

DESENVOLVIMENTO, CARACTERIZAÇÃO E ESTUDO DE ESTABILIDADE DE SISTEMAS NANOMÉTRICOS CONTENDO PERÓXIDO DE HIDROGÊNIO PARA CLAREAMENTO DENTAL

Mahala Correia Cláudio*¹, Lorena Alves de Oliveira Silva¹, Juliano Geraldo Amaral¹, Mateus Freire Leite^{1,2}

Instituto Multidisciplinar em Saúde, Universidade Federal da Bahia, Bahia, Brasil¹

Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Alfenas, Minas Gerais, Brasil²

*Correspondência:

Mahala Correia Cláudio

Programa de Pós-graduação em Biociências,

Universidade Federal da Bahia,

Campus Anísio Teixeira,

Vitória da Conquista - BA

Email: mahalacorreia@hotmail.com

RESUMO

Atualmente, a valorização da aparência está cada vez mais difundida pela mídia e tem envolvido um padrão de beleza relacionado ao sorriso. Dentes claros, bem contornados e alinhados são fatores determinantes na auto-estima. Portanto, qualquer alteração nos dentes compromete a aparência e pode refletir no comportamento psicológico e social do ser humano. Conseqüentemente, houve um grande avanço tecnológico na área de materiais estéticos e técnicas, como o clareador dental, bem como o desenvolvimento de técnicas que veiculem fármacos de forma mais eficaz, tais como as microemulsões e cristais líquidos. Neste trabalho foi desenvolvido, caracterizado e avaliado a estabilidade sistemas nanodispersos contendo peróxido de hidrogênio para dois clareadores dentais, a 6 e 14%, com potencial de permeação nos canalículos dentinários a fim de otimizar o processo de clareamento. Foram construídos dois diagramas pseudo-ternários. Duas formulações do segundo diagrama foram selecionadas e caracterizadas (microscopia óptica, pH, tamanho de partículas, índice de polidispersividade, potencial zeta). As formulações também foram submetidas ao estudo de estabilidade preliminar e acelerada. As fotomicrografias das formulações revelou campo escuro, característico das fases cúbicas. O produto contendo Peróxido de hidrogênio 6% obteve valores de pH de $6,06 \pm 0,06$; Potencial zeta de $-6,36 \pm 0,6$; Tamanho de gotículas de $9,63 \pm 0,01$ e Índice de Polidispersividade de $0,15 \pm 0,002$. O produto contendo peróxido de hidrogênio 14% obteve valores de pH de $5,93 \pm 0,06$; Potencial zeta de $-4,99 \pm 0,3$; Tamanho de gotículas de $9,62 \pm 0,006$ e Índice de polidispersividade de $0,16 \pm 0,007$. O perfil reológico das amostras analisadas apresentou-se com comportamento tixotrópico. Os

resultados obtidos sugerem que os sistemas nanodispersos obtidos sejam cristais líquidos de fase cúbica. Os dois produtos apresentaram-se estáveis, com pequena alteração de pH.

Palavras- chave: Clareador dental; peróxido de hidrogênio; cristal líquida, canalículos dentinários.

INTRODUÇÃO

A aparência sempre foi determinante nas relações entre os indivíduos e constitui um fator de relevância nas relações interpessoais (SILVA et al., 2006; JOINER, 2006; BONNIE et al., 1999). E assim, existe também um padrão de beleza que envolve o sorriso, que traduz-se por dentes claros, bem contornados e corretamente alinhados (CARVALHO, 2008; SYDNEY, 2002; PIROLO et al., 2014); sendo, portanto, cada vez maior a busca pelo sorriso branco perfeito representado pela mídia (CAREY 2014; PIROLO et al., 2014).

Diferente de todos os outros seres, o homem possui a capacidade de sorrir, o que o torna único e especial. O ato de sorrir é a demonstração de uma atitude favorável e positiva, símbolo de alegria e arma de sedução, assim, muitas pessoas sentem-se inibidas em emitir essa expressão facial por terem seus dentes em mau estado de conservação (RIEHL, 2002). Por isso, qualquer alteração na cor dos dentes vitais e não vitais compromete essa aparência e pode refletir no comportamento psicológico e social do ser humano (MANDARINO, 2003). Em consequência disso, houve um grande avanço tecnológico na área de materiais restauradores estéticos, bem como o surgimento e a consagração de técnicas conservadoras, simples e de baixo custo, como o clareamento dental (BARBOSA et al., 2015; MARSON et al., 2010; FEARON, 2007). Portanto, um sorriso mostrando dentes saudáveis realça a expressão facial e indica auto-valorização (ANDRADE, 2005; FRANCCI; MARSON, 2010).

O escurecimento dos dentes varia de acordo com diversos fatores, como aparência, localização, severidade e aderência à estrutura dentária do pigmento escurecedor, sendo que a incorporação de pigmentos nos dentes pode ocorrer de forma intrínseca ou extrínseca (DA SILVA & FONSECA, 2010; BARBOSA et al., 2015; CHOPARD, 2012; CAMPOS et al., 2005; FEARON, 2007). As manchas causadas de forma extrínsecas são adquiridas do meio, por ingestão de substâncias que contêm corantes, tais como café, tabaco, utilização de alguns medicamentos e acúmulo de placa, e são consideradas manchas de fácil remoção. Já as manchas intrínsecas podem ocorrer de forma congênita, como no caso da dentinogênese imperfeita, eritroblastose fetal (ADDY; WATTS, 2001) ou adquirida, a partir de trauma dental, mortificação e fluorose, e requerem processos mais elaborados para sua remoção (DE SOUSA et al., 2008; CHOPARD, 2012; GARCIA, 2001).

Como uma alternativa para a melhora da aparência bucal, e diminuição do manchamento dos dentes, o clareamento dental surgiu despertando interesse da população, bem como da comunidade científica, o que levou ao aumento do número de técnicas e pesquisas científicas relacionadas (PINHEIRO, 2013; BARBOSA et al., 2015; BORTOLATO et al., 2012).

Neste sentido, ao pensar em clareamento dental, deve-se considerar que a estrutura dentária é permeável aos agentes clareadores, capazes de se difundir livremente pelo dente e promover o efeito desejado (FEARON, 2007; PIROLO et al., 2014).

A técnica de clareamento dental foi preconizada de forma mais detalhada em 1989, por Haywood e Heymann. Diversos trabalhos foram realizados *in vitro* e *in situ* para analisar o efeito deste produto sobre a estrutura do dente. Com isso, constatou-se que a terapia clareadora caseira e de consultório, caso empregadas de forma correta, não prejudicam os tecidos e estruturas dentais, possibilitam resultados satisfatórios (EDWARD et al., 2009; FRANCCI; MARSON, 2010; BARBOSA et al., 2015; MANDARINO, 2003; MUNDRA et al., 2014; DE FREITAS, 2015), e a diferença entre os tipos de terapias está na concentração e tempo de uso do produto (ARAÚJO et al., 2006).

Com relação ao mecanismo de ação, estes sistemas atuam nos cromógenos dentro da dentina, reduzindo assim a cor do corpo do dente e são muitas vezes utilizados em conjunto com um agente de ativação, tal como luz ou calor. Moléculas complexas de pigmentos orgânicos, por meio de uma reação de oxidação-redução, sofrem uma clivagem em moléculas mais simples, laváveis, que saem facilmente da estrutura dentária, através do contato com a água (SOARES, 2008; FRANCCI; MARSON, 2010; MANDARINO, 2003; ERHARDT; SHINOHARA, 2013; GREENWALL; LI, 2013).

A técnica de clareamento caseiro é empregada preferencialmente em todos os dentes e indicado para dentes naturalmente escurecidos, escurecidos por pigmentos da dieta ou do cigarro, pela idade, por trauma e fluorose e pode ser realizado também antes ou após tratamento com aparelho ortodôntico fixo (BARBOSA et al., 2015; BORTOLATTO et al., 2015; PIROLO et al., 2014).

Essa técnica se consagrou com várias publicações atestando sua eficácia clareadora e segurança biológica (ANDRADE, 2005; SOARES, 2008; FRANCCI; MARSON, 2010). Nesse caso, utiliza-se o peróxido de carbamida ou peróxido de hidrogênio (YOUNG et al., 2012; GREENWALL; LI, 2013). Ao atingir a cor desejada, pode-se interromper o tratamento, ou prosseguir por mais uma semana, o mais recomendado para estabilizar a cor (FRANCCI; MARSON, 2010).

O peróxido de hidrogênio pode difundir-se através do esmalte do dente para alcançar a junção da dentina e regiões da própria dentina (GUTH et al., 2012; EIMAR et al., 2012). Esta substância é considerada um potente agente oxidante, pois apresenta grande concentração de oxigênio liberada, facilitando assim, a sua penetração por entre os espaços interprismáticos e canalículos dentinários, promovendo o efeito clareador (ERHARDT; SHINOHARA, 2013).

Aliado a exigência estética dos pacientes, a Ciência Odontológica foi impulsionada a buscar um contínuo aprimoramento dos conhecimentos em busca de novas técnicas e materiais (REIS; NETO, 2011). Dentre as estruturas e materiais utilizados para veiculação de produtos, estão os produtos com dimensões em escala nanotecnológica. Atualmente, a nanotecnologia se encontra como um dos principais focos das atividades de pesquisa, desenvolvimento e inovação nos países industrializados do mundo. Os investimentos nesse ramo superam a cada ano e seu desenvolvimento tem sido apontado como uma revolução tecnológica. Sabe-se, portanto, que as propriedades dos materiais contidos neste nível atômico ou subatômico podem diferir significativamente das propriedades dos mesmos materiais em maior tamanho. A nanotecnologia surge como uma alternativa que garante maior estabilidade e eficácia dos produtos (DAUDT et al., 2013; KALLIL, 2014).

Os sistemas nanométricos possuem como característica a alta superfície de contato e um grande número de partículas por unidade de peso. Devido ao tamanho diminuto, estes sistemas contendo substâncias ativas são utilizados com a intenção de melhorar a sua funcionalidade, disponibilidade ou estabilidade quando comparado com o mesmo material sob forma molecular (BARIL et al., 2012; KATZ, DEWAN, BRONAUGH, 2015).

Portanto, o número de produtos farmacêuticos baseados nos novos sistemas carreadores de fármacos tem aumentado significativamente e o planejamento e desenvolvimento de novos sistemas de transportes de moléculas, com intuito de aumentar a eficácia do produto é um processo que continuará crescendo na indústria farmacêutica (DAMASCENO et al., 2011; BARIL et al., 2012).

MATERIAL E MÉTODOS

Doseamento de peróxido de hidrogênio

Para realizar o doseamento foi medido cerca de 1 mL de concentrado de peróxido de hidrogênio em um balão volumétrico de 100 mL, e diluído com água até completar o volume, com posterior mistura do conteúdo. Após isso, uma alíquota de 20 mL desta solução foi retirada e transferida para um erlenmeyer com adição de 20 mL de ácido sulfúrico 2M e

titulado permanganato de potássio 0,1M. Cada mL de permanganato de potássio 0,1M é equivalente a 1,701 mg de peróxido de hidrogênio (USP, 2011).

Preparação dos sistemas nanodispersos

Construção do Diagrama de Fases Pseudo-Ternário

Foram construídos dois diagramas de fase de maneira tradicional por titulação lenta de uma série de misturas de óleo/tensoativos com uma fase aquosa, à temperatura ambiente. Foi construído um diagrama com a seguinte composição, a princípio: fase oleosa composta por Miristato de Isopropila, a fase aquosa composta por água e uma mistura de tensoativo e co-tensoativo composta por Óleo de rícino hidrogenado e etoxilado (PEG 40) e monooleato de glicerila (Span 80) (2:1) e o segundo diagrama com fase oleosa composta por Miristato de Isopropila, a fase aquosa por água e a mistura de tensoativo e co-tensoativo composta por monooleato de glicerila (Span 80) e Monolaurato de sorbitano etoxilado (Tween 20) e óleo de rícino hidrogenado e etoxilado (PEG 40) (1:1:1).

Seleção dos sistemas nanodispersos

Os sistemas nanodispersos foram selecionadas a fim de se verificar a influência tanto da (i) porcentagem de óleo como da (ii) mistura de tensoativos na veiculação do peróxido de hidrogênio. Os dois diagramas obtidos apontaram as quantidades exatas de óleo, tensoativos e fase aquosa utilizados para obter sistemas. O peróxido de hidrogênio foi incorporado numa fase do sistema, segundo teste de solubilidade, durante o preparo das formulações selecionadas. As formulações com o peróxido de hidrogênio foram caracterizadas conforme descrito no item a seguir:

Caracterização físico-química dos sistemas nanodispersos

Microscopia de luz polarizada

Amostras de determinadas regiões dos diagramas de fases foram observadas em Microscópio de Luz Polarizada. Foram examinadas amostras que apresentarem transparência (possíveis microemulsões), mas também as mais ou menos translúcidas que por ventura foram formadas. As amostras foram colocadas sobre lâminas de vidro cobertas por lamínulas e, posteriormente observadas no microscópio (Olympus BX-50).

Tamanho das gotículas e Índice de Polidispersividade (PDI)

Os sistemas nanodispersos contendo peróxido de hidrogênio tiveram o tamanho de gotículas determinados por dispersão dinâmica de luz utilizando um Zetasizer Nano ZS modelo ZEN3601 (Malvern Instruments Ltd., UK). com ângulo fixo de 173°, à temperatura de 25°C. Todas as análises foram realizadas em triplicata. Os dados foram coletados e analisados no Zetasizer Software (v. 6.12).

pH

Os sistemas contendo peróxido de hidrogênio tiveram seus valores de pH determinados por um pHmetro MS- Tecnopom Instrumentação®, modelo mpA-210.

Potencial Zeta

Os sistemas contendo peróxido de hidrogênio tiveram o tamanho de gotículas determinados por dispersão dinâmica de luz utilizando um Zetasizer Nano ZS modelo ZEN3601 (Malvern Instruments Ltd., UK), à temperatura de 25°C. Todas as análises foram realizadas em triplicata. Os dados foram coletados e analisados no Zetasizer Software (v. 6.12).

Doseamento de peróxido de hidrogênio nos sistemas nanodispersos

Cerca de 2 mL do sistema contendo Peróxido de Hidrogênio foi transferido para um balão contendo 20 mL de água e posteriormente foram adicionados 20 mL de ácido sulfúrico 2M e titulado com permanganato de potássio 0,1M. Cada mL de permanganato de potássio 0,1 M corresponde a 1,701 mg de peróxido de hidrogênio (USP, 2011).

Reologia

O perfil reológico do sistema nanodisperso selecionado foi avaliado por um Reômetro *Brookfield*, modelo DV-III Ultra, acoplada a um computador com o *Software Rheocalc* v.3.2 *Brookfield Engineering Laboratories*, com a utilização de *spindle* SC4-25 à 25°C.

As medições foram realizadas em velocidades progressivamente maiores (intervalos de 4 a 24 rpm) para obtenção da curva descendente, para a formulação contendo peróxido de hidrogênio a 6%; já para a formulação contendo peróxido de hidrogênio a 14% as medições foram realizadas em velocidades progressivamente maiores (intervalos de 3 a 16 rpm) para a obtenção da curva ascendente e em velocidades progressivamente menores (intervalo de 16 a 3 rpm), para obtenção da curva descendente. A determinação foi realizada em triplicata.

Avaliação de estabilidade

Teste de estabilidade preliminar - Centrifugação

Os sistemas contendo peróxido de hidrogênio foram centrifugadas imediatamente após o preparo a 3000 rpm (rotações por minuto) por 30 minutos, à temperatura ambiente, a fim de se determinar sua estabilidade como um sistema isotrópico de fase única (BRASIL, 2004).

Estresse térmico

As amostras selecionadas foram submetidas ao aquecimento (estufa) na faixa de temperatura de 40 a 80°C \pm 5°C, durante ciclos de 30 minutos, com incrementos de temperatura de 5°C após cada ciclo. Após o término do teste, as amostras foram avaliadas quanto ao aspecto macroscópico, pH, condutividade, potencial zeta e tamanho de gotículas, que foram registrados em cada ciclo em que a mesma foi submetida a fim de avaliar a estabilidade da mesma (MORAIS et al., 2008; BRASIL, 2004).

Avaliação da estabilidade acelerada

As amostras selecionadas foram submetidas a diferentes temperaturas (4 \pm 2°C, 25 \pm 2°C, 40 \pm 2°C) (BRASIL, 2004), por um período de 90 dias. As leituras foram realizadas no tempo zero, 1°, 7°, 15°, 30°, 60° e 90° dias. As amostras foram avaliadas quanto a possíveis alterações nos aspectos macroscópicos, teor, variações nos valores de pH, condutividade, potencial zeta e tamanho de gotículas (BRASIL, 2004).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Doseamento do peróxido de hidrogênio

De acordo com a Farmacopéia Americana, (2011), o peróxido de hidrogênio concentrado deve conter não menos que 29% e não mais que 32% por peso da substância. O valor de doseamento médio do peróxido de hidrogênio concentrado foi de 31,76% \pm 0,75, cumprindo, portanto, o teste, apresentando-se adequado para uso como matéria-prima na formulação do clareador dental.

Obtenção dos sistemas nanodispersos a partir dos diagramas de fases

O sistema de equilíbrio das fases em preparações contendo três ou mais componentes está representado graficamente pelo diagrama de fases pseudo-ternário nas figuras 1 e 2.

A construção desse diagrama constitui-se como uma ferramenta fundamental para caracterizar em que condições experimentais os sistemas nanodispersos existem e em quais

proporções os componentes ou outras estruturas possam estar presentes (DE SOUZA et al., 2016). A estrutura desse sistema formado será influenciada pelas propriedades físico-químicas dos componentes utilizados na formulação do produto. Podem ser formados microemulsões, emulsões, e se uma grande quantidade de tensoativos estiver presente, o sistema pode formar estruturas anisotrópicas, como os cristais líquidos lamelares e fases hexagonais ou fases cúbicas isotrópicas, conforme o aumento da concentração dos tensoativos (FANUN, 2012; FORMARIZ et al., 2005) A partir desses dados, foi feita uma seleção de formulações da região do diagrama que mais represente a condição mais apropriada para o produto.

Estes diagramas estão representados graficamente de forma triangular, onde em cada vértice da figura estão representados 100% de um componente particular (fase aquosa, oleosa e tensoativos/co-tensoativos) (DA SILVA, 2009), sendo o vértice superior correspondente ao tensoativo, o vértice esquerdo a fase oleosa e o direito correspondente a fase aquosa. Os diagramas de fases foram plotados com auxílio do software SigmaPlot 10, como pode ser visto nas figuras seguintes:

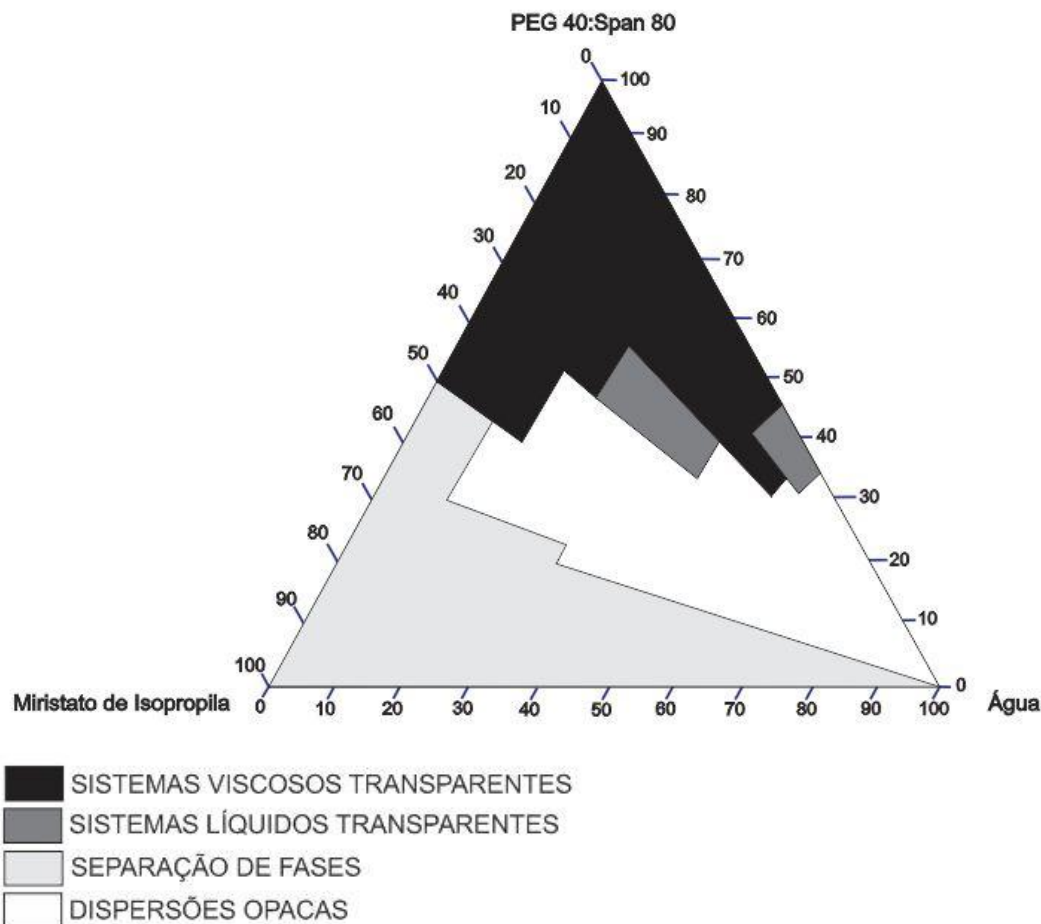


Figura 1. Diagrama de fases pseudo-ternário 2, formado por PEG 40/Span 80 (2:1).

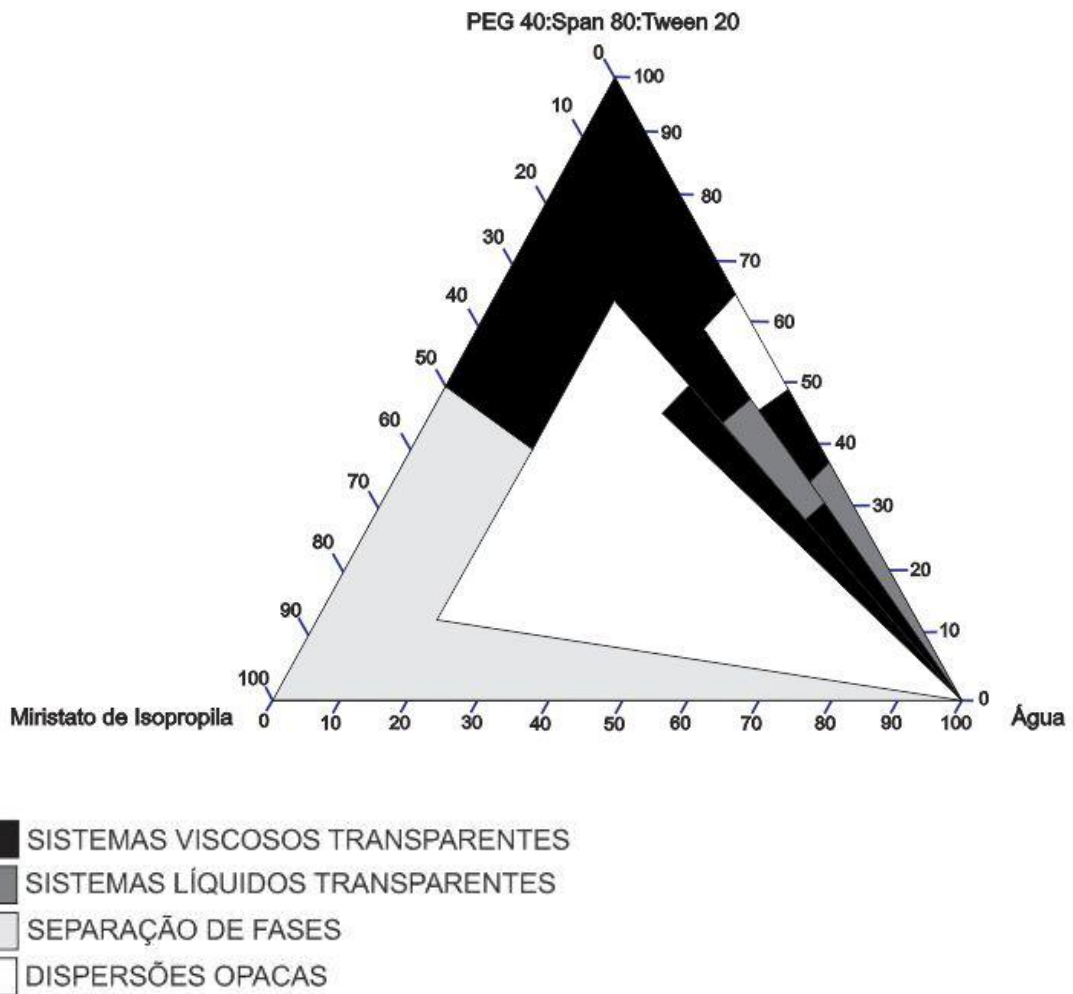


Figura 2. Diagrama de fases pseudo-ternário 2, formado por PEG 40/Tween 20 Span 80 (1:1:1).

Ambos os diagramas (Figuras 1 e 2) apresentaram regiões com separação de fases, dispersões opacas, sistemas líquidos transparentes e sistemas viscosos transparentes. No primeiro, utilizou-se dois tensoativos na proporção 2:1, enquanto que no segundo diagrama, utilizou-se 3 tensoativos na proporção 1:1:1.

No diagrama 1, foram identificadas regiões de sistemas nanodispersos transparentes (possíveis microemulsões e cristais líquidos), entretanto, as mesmas não apresentaram valores de PDI inferior a 0,2. Embora o índice de polidispersividade ideal ser cerca de 0,3 ou menor (RODRIGUES, 2012), para esta metodologia foi estabelecido que este valor fosse inferior a 0,2, a fim de garantir uma maior estabilidade do sistema. Portanto, neste primeiro diagrama não foram selecionadas formulações, pois os tensoativos não conseguiram estabilizar as gotículas de fase oleosa em tamanho tão reduzido.

Já no diagrama de fases 2, também foi identificada ampla região de sistemas nanodispersos transparentes, sugestivos de sistemas microemulsionados e cristais líquidos, com valores de PDI inferiores a 0,2, tamanhos de gotículas característicos para este tipo de sistema; deste, foram selecionadas duas formulações (Tabela 1), para posterior incorporação do peróxido de hidrogênio em duas concentrações diferentes: 6 e 14%. Produtos contendo peróxido de hidrogênio, para clareamento dental, nas concentrações de 3 a 38% tem sido descritos na literatura (BARBOSA et al., 2015; ALQAHTANI, 2014; DIAS RIBEIRO et al., 2009; CAMARGO et al., 2007; SAGEL et al., 2002) e estão presentes no mercado à disposição dos clientes finais e profissionais de odontologia. As concentrações mais baixas, normalmente até 16% são utilizadas para clareadores dentais caseiros e as concentração mais elevadas, usadas em clareamentos dentais em consultório. Ambos são utilizados com supervisão do dentista.

Esses diagramas revelam muitas possibilidades de acordo com os diferentes com os estados de agregação presentes em equilíbrio. Os domínios da solubilidade podem corresponder a regiões como as de estruturas de cristal líquido e apresenta um amplo espectro de possibilidades disponíveis simplesmente variando a proporção relativa dos componentes do sistema (MORAIS, 2006).

Sendo assim, a composição de tensoativos se faz importante nesse sistema, uma vez que estes apresentam afinidade por óleos, gorduras, superfícies das soluções com sólidos, líquidos ou gases, assim como também a água, podendo, portanto, pertencer aos dois meios. Portanto, os tensoativos são utilizados como conciliadores de fases imiscíveis, e tem grande aplicabilidade em produtos cosméticos, pois reduzem a tensão interfacial e/ou evita a coalescência dos glóbulos, garantindo uma maior estabilidade no sistema em questão (DE OLIVEIRA, 2008; DALVIN, 2012). A fase oleosa utilizada em ambos os diagramas foi composta por Miristato de Isopropila, o qual é uma mistura de éster de isopropila e ácido mirístico usadas em preparações cosméticas. Este óleo possui propriedades dispersantes e emolientes (FITZGERALD et al., 1968)

O diferencial na composição de tensoativos do Diagrama 2, se deu pela presença do Tween 20, sendo isto portanto, fundamental para um melhor resultado. A obtenção de sistemas pseudoternários requer o uso de um cotensoativo, molécula que possibilita o aumento da solubilidade do sistema e pode, também aumentar a estabilidade do sistema, devido ao fato de agir na interface das duas fases (MORAIS, 2009). Esse tipo de tensoativo estabiliza melhor a formulação uma vez que a interação entre as cabeças do tensoativo na micela são menores, por não ter íons.

Seleção das formulações

Duas formulações foram selecionadas (Tabela 1) através de suas características macroscópicas, como translucidez, a fim de verificar a influência da porcentagem de óleo e mistura de tensoativos para veicular a substância ativa (Tabela 2).

Tabela 1 Formulações selecionadas. Proporção de tensoativo para fase oleosa e porcentagem de água, óleo e tensoativo

Proporção T/FO	Denominação	Água (%)	Óleo (%) Miristato de Isopropila	Tensoativos (%) PEG 40, Span 80, Tween 20 (1:1:1)
8:2	1	28,57	14,29	57,14
8:2	2	35,49	12,90	51,61

Caracterização físico-química

Na tabela 2, estão especificados os parâmetros físico-químicos dos dois sistemas nanodispersos avaliados:

Tabela 2. Parâmetros físico- químicos das formulações selecionadas (sem adição do ativo).

Parâmetro físico-químico	Formulação 1	Formulação 2
pH	6,04±0,06	5,93±0,06
Potencial zeta(mV)	-6,36±0,6	-4,99±0,3
Tamanho de gotículas (nm)	9,6300,01	9,62±0,006
Índice de polidispersividade	0,15±0,002	0,16±0,007

*Valores expressos - média ± desvio-padrão

Tamanho de gotículas

A formulação 1 apresentou o tamanho médio de gotícula de 9,63±0,01nm enquanto a formulação 2 apresentou 9,62±0,006nm.

Os produtos nanotecnológicos possuem tamanho de até 100 nanômetros (GOMES, 2013), e quanto menor for o tamanho da amostra, mais importante se tornam os efeitos de superfície (DA SILVA, 2013). O alvo do sistema nanodisperso desenvolvido é a permeação nos túbulos dentinários, os quais possuem tamanho variado, com micro ramificações de no mínimo 25 nm (MJÖR & NORDAHL, 1996).

Índice de polidispersividade

Os valores de índice de polidispersividade (PDI) para as formulações 1 e 2 foram de $0,15 \pm 0,002$ e $0,16 \pm 0,007$, respectivamente. O PDI permite analisar a uniformidade entre as gotículas dentro de uma formulação, assim, quanto maior o índice, menor a uniformidade das partículas (JADHAV et al., 2010), O índice de polidispersividade revela a qualidade da dispersão. Medidas abaixo de 0,2 indicam uma pequena distribuição do tamanho. Portanto, o ideal é que o valor encontrado seja inferior a este (PEREIRA, 2011).

Quando existe homogeneidade do tamanho de gotículas do sistema nanodisperso, este é considerado monodisperso, caso contrário, o sistema é polidisperso (JADHAV et al., 2010).

Microscopia de luz polarizada

Uma amostra é considerada anisotrópica se for capaz de desviar o plano de luz incidente e isotrópica se não desviar a luz. Os cristais líquidos lamelares e hexagonais são anisotrópicos, enquanto os cristais líquidos cúbicos são isotrópicos. Microemulsões também tem como característica a isotropia. Essas amostras isotrópicas quando analisadas em microscópio de luz polarizada não causam birrefringência, e por isso, não ficam visíveis nas objetivas do equipamento (FORMARIZ et al., 2005; MORAIS, 2006). Sendo assim, as duas formulações analisadas tem como característica a isotropia, sugerindo, portanto, ser uma microemulsão ou cristal líquido de fase cúbica.



Figura 3. Microscopia de luz polarizada do sistema nanodisperso 1 e 2, respectivamente .

pH

Para a determinação do pH deve ser contemplado: estabilidade dos ingredientes da formulação, eficácia e segurança do produto (BRASIL, 2004).

Segundo Marson et al., 2008, os agentes clareadores que conservam o pH básico ou próximo da neutralidade podem ser utilizados, sem trocas, sobre a estrutura do dente por até 45 minutos, sem que haja qualquer alteração na estrutura do esmalte dentário.

Para as substâncias clareadoras de dentes vitais e não vitais está estabelecido que o valor de pH não deve ser inferior a 5,5 em esmalte e 6,0 em dentina. Caso ultrapasse esse valor, pode ocorrer desmineralização, erosão do esmalte, e reabsorção radicular. (BOBSIN; OURIQUES, 2011). Nesse requisito, as formulações também apresentaram valores favoráveis, $5,93 \pm 0,06$ e $6,04 \pm 0,06$ (Tabela 2). Ao considerar os efeitos de substâncias muito ácidas ou básicas sobre a estrutura do dente é importante observar o tempo de exposição ao produto e frequência de utilização do mesmo. Dessa forma, pH abaixo da faixa de 5,2 a 5,8 é suficiente para iniciar a desmineralização do esmalte (SILVA; SILVA; CATÃO, 2012). Desse modo, os valores apresentados não oferecem risco aos dentes e possui adequabilidade para o uso nesse produto.

Potencial zeta

Observando os resultados de potencial zeta, ($-6,36 \pm 0,6$ e $-4,99 \pm 0,3$), nota-se que o sistema possui predomínio de cargas negativas e distantes do valor zero, favorecendo, portanto, uma maior estabilidade da formulação. Um elevado potencial zeta, em módulo, é importante para a estabilidade físico-química da solução (ALMEIDA, 2012).

Diante dos valores de potencial zeta obtidos, possivelmente os fenômenos de repulsão entre as gotículas dispersas no sistema sejam mais evidentes do que atração. Isso faz com que a probabilidade de haver agregação entre as partículas seja menor (BONTORIM, 2009).

Reologia

Sabe-se que a viscosidade trata-se da capacidade de escoamento de um fluido, que, por sua vez, é uma substância que reflete deformação continuamente quando sujeito a ação de uma força. Quanto mais viscosa a massa, mais difícil de escoar, e maior seu coeficiente de viscosidade. Assim, a reologia compreende o estudo do comportamento das deformações que um fluido apresenta, sob determinadas condições de temperatura ao longo de um intervalo de tempo determinado (FERREIRA et al., 2005).

A depender do comportamento desse fluido, ele pode ser classificado como newtonianos ou não-newtonianos. Os primeiros são fluidos ou materiais que independe da força de cisalhamento, tempo e temperatura aplicadas, a viscosidade não se altera.

Ao contrário dos fluidos newtonianos, os não-newtonianos, terão os valores de viscosidade alterados com as variações aplicadas. Os fluidos não newtonianos, como é o caso do fluido estudado nas duas formulações, (Figura 4), podem ser classificados como viscoelásticos, dependentes e independentes de tempo (SHIROMA, 2012; FERREIRA et al., 2005).

Para o tipo de formulação analisada, sabe-se que a reologia é uma das propriedades mais importantes em termos práticos, já que determina características como aparência, sensação e modo de espalhamento do produto (MORAIS, 2006).

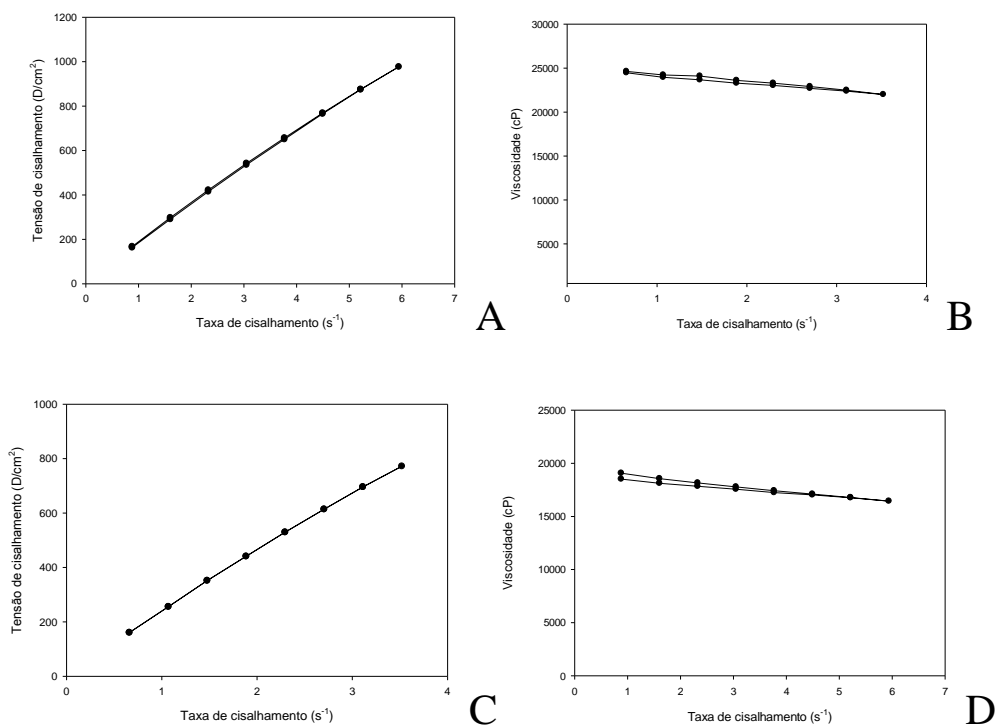


Figura 4. (A) Tensão de cisalhamento em função da taxa de cisalhamento da formulação contendo Peróxido de Hidrogênio 6% (B) Viscosidade em função da taxa de cisalhamento da formulação contendo Peróxido de hidrogênio 14%; (C) Tensão de cisalhamento em função da taxa de cisalhamento da formulação contendo Peróxido de hidrogênio 14% e (D) Viscosidade em função da taxa de cisalhamento da formulação contendo Peróxido de hidrogênio 14%.

Assim, como apresentado nos reogramas (Figura 4), os valores de viscosidade diminuiram com a taxa de cisalhamento e com a diminuição da taxa de cisalhamento, estes valores retornaram a valores maiores de viscosidade, semelhantes aos valores iniciais, com presença de tixotropia nas duas as amostras analisadas. No comportamento tixotrópico, ocorre alteração na viscosidade em função do tempo de deformação, ou taxa de cisalhamento, e

como pode ser visto nos gráficos acima, esse fenômeno é reversível, retomando a sua viscosidade inicial algum tempo após cessar a deformação aplicada, porém, não recupera seu estado inicial após um estado de repouso (ALMEIDA; BAHIA, 2003).

A tensão de cisalhamento ou força de cisalhamento trata-se de uma quantidade de força, que ao ser aplicada a uma determinada área de um fluido pode ou não gerar uma deformação, um fluxo (FERREIRA et al., 2005).

As microemulsões usualmente comportam-se como fluidos Newtonianos e sua viscosidade é comparada à da água, até mesmo em elevadas concentrações de gotículas, muito provavelmente devido a coalescência reversível das mesmas (LANGEVIN, 1988). Os cristais líquidos de fase cúbica são reconhecidos pela sua alta viscosidade (SILVA JÚNIOR, 2000; WANG et al., 2006) e comportamento reológico não Newtoniano (NAVARRO, 1997).

Os sistemas nanodispersos selecionados, caracterizados como isotrópicos, de viscosidade elevada e comportamento reológico não-Newtonianos são sugestivos de cristais líquidos de fase cúbica. No entanto, a técnica de espalhamento de raios X a baixo ângulo (SAXS), pode ser utilizadas para a caracterização de microemulsões e fases líquido-cristalinas, as quais estão localizadas em regiões de alta concentração de tensoativo nos diagramas, para esclarecer as modificações estruturais que acontecem nas várias fases dos diagramas (DAMASCENO et al., 2011). Segundo Atkins (1998), a técnica de SAXS pode ser utilizada para identificação de fases líquido-cristalinas, pois apresentam comprimento de onda compatível ao espalhamento entre os grupamentos formadores dos cristais.

Às formulações 1 e 2, descritas na tabela 1, foi incorporado peróxido de hidrogênio nas concentrações de 6 e 14%, respectivamente. Posteriormente, estas formulações foram submetidas ao estudo de estabilidade.

Avaliação de estabilidade

Teste de estabilidade preliminar – Centrifugação e estresse térmico

O estudo de estabilidade preliminar consiste na realização do teste na fase inicial do desenvolvimento do produto, utilizando-se diferentes formulações de laboratório e com duração reduzida. Emprega condições extremas de temperatura com o objetivo de acelerar possíveis reações entre seus componentes e o surgimento de sinais que devem ser observados e analisados conforme as características específicas de cada tipo de produto. Devido às condições em que é conduzido, este estudo não tem a finalidade de estimar a vida útil do produto, mas sim de auxiliar na triagem das formulações (BRASIL, 2004).

O teste de centrifugação faz-se importante para avaliar a estabilidade preliminar, uma vez que fornece informações de forma rápida sobre as propriedades da formulação. Este teste produz uma condição de estresse na amostra com um aumento na força de gravidade e na mobilidade de partículas, simulando assim, condições de instabilidade. Alguns fenômenos como cremeação, sedimentação e separação de fases que podem ser detectados em condições normais de armazenamento, são avaliados numa quantidade de tempo pequena e podem ser acelerados pela centrifugação (PEREIRA, 2011; BRASIL, 2004).

Após a submissão das formulações ao processo de centrifugação, as mesmas se comportaram como um sistema disperso de fase única, ou seja, não houve separação de fases e nem surgimento de precipitados nas formulações.

Já o teste de estresse térmico (Figura 5), por sua vez, emprega a temperatura como condição de tensão sobre a formulação. De acordo com Aulton (2005), um aumento na temperatura pode causar aumento na velocidade de cremeação, dado o fato que ocorre uma diminuição da viscosidade da fase contínua, além de ocasionar um aumento da motilidade cinética, favorecendo a coalescência

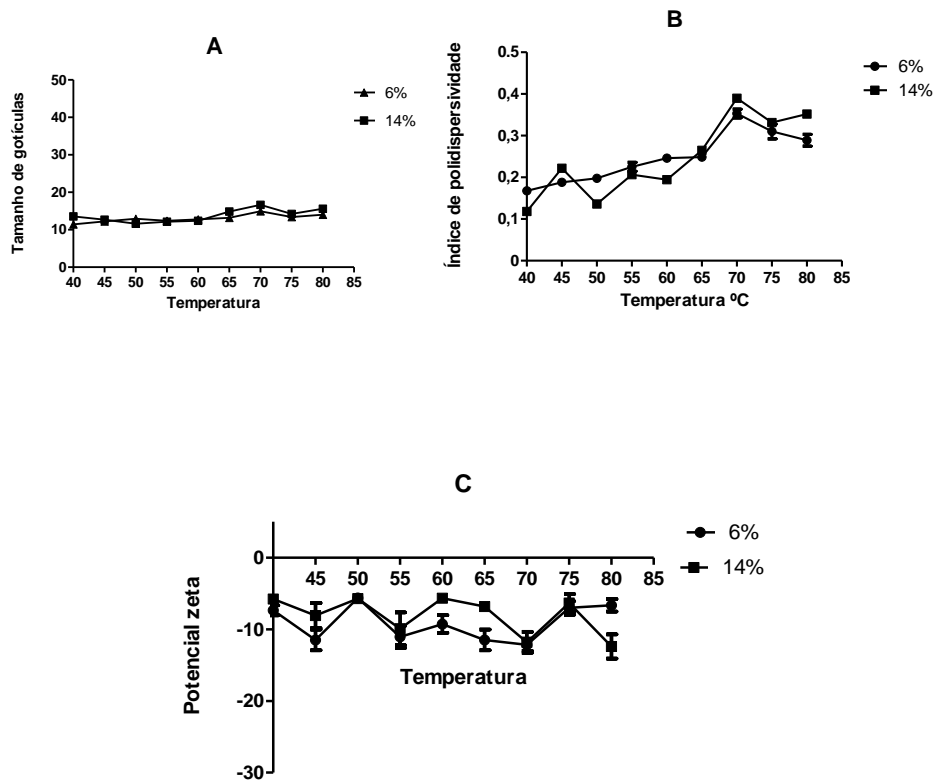


Figura 5. Avaliação das diferentes características físico-químicas dos sistemas nanométricos emulsionados contendo peróxido de hidrogênio 6% e 14%, durante estresse térmico. (A) Tamanho de gotículas, (B) Índice de polidispersividade, (C) Potencial zeta. Os valores representam a média \pm desvio padrão ($n = 3$).

A partir dos resultados obtidos com o teste de estresse térmico, observa-se que os sistemas nanodispersos apresentaram aumento nos valores médios de PDI, mas não o suficiente para alterar o tamanho médio de gotículas, que se manteve estável durante a rampa de aquecimento. Já o potencial zeta, foi o parâmetro que mais apresentou maiores oscilações, ocorrendo variação não linear em função das temperaturas submetidas. Entretanto, os valores apresentaram-se distante de zero, o que causa a repulsão entre as gotículas, a qual é característica de um sistema estável. (PEREIRA, 2011).

O aspecto macroscópico dos sistemas, também não sofreu alterações significativas. Portanto, os dois sistemas, quando submetidas ao teste de estresse térmico, não apresentaram sinais de instabilidade macroscópica.

Estudo de estabilidade acelerada

O estudo de estabilidade acelerada de produtos cosméticos fornece indicações sobre o comportamento da formulação estudada em determinado intervalo de tempo, frente a diversas condições ambientais a que possa ser submetido desde a fabricação até o término da validade. Este estudo visa também fornecer informações que orientam o desenvolvimento da formulação e material de acondicionamento, fornecendo, portanto, subsídios para o aperfeiçoamento das mesmas e maior segurança dos produtos farmacêuticos e cosméticos. Neste teste emprega-se geralmente condições menos extremas que o teste anterior. Serve como auxiliar para a determinação da estabilidade da formulação. É um estudo preditivo que pode ser empregado para estimar o prazo de validade do produto, que deve ser confirmado com o prazo de prateleira (BRASIL, 2004).

Os sistemas formulados foram avaliados em condições de temperatura elevada ($40 \pm 2,0^\circ\text{C}$), temperatura ambiente ($25 \pm 2,0^\circ\text{C}$) e baixa temperatura ($4 \pm 2,0^\circ\text{C}$). Para o aspecto macroscópico das formulações submetidas a essa variação de temperatura, não houve alteração para nenhuma das concentrações avaliadas durante os 90 dias. Foram realizadas análises de tamanho de gotículas, PDI, potencial zeta, e pH.

O tamanho de partículas determinado é baseado na análise do espalhamento da luz das partículas em movimento (ALEXANDER; DALGLEISH, 2006). Os sistemas selecionados confirmaram a propriedade manométrica, apresentando tamanho médio de gotículas dentro do especificado para essa classificação (ANSEL, 1999). Durante todo o tempo de teste e nas três diferentes temperaturas às quais os produtos foram submetidos, os valores se mantiveram estáveis, como pode ser observado na figura 6.

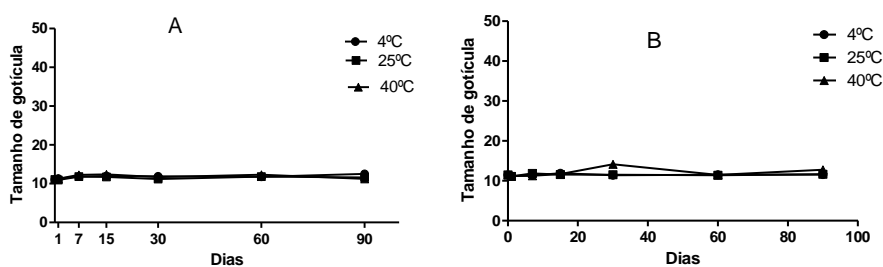


Figura 6. Dados da análise de Tamanho de gotículas durante teste de estabilidade acelerada para as temperaturas de $4^\circ\text{C}\pm 2$, $25^\circ\text{C}\pm 2$ e $40^\circ\text{C}\pm 2$ analisadas em (A) Peróxido de Hidrogênio 6% e (B) Peróxido de hidrogênio 14%.

pH

Uma das mais importantes propriedades de um produto cosmético é o pH, o qual deve ser o mais próximo possível da região onde será aplicado (GALEMBECK; CSORDAS, 2008).

Como pode ser visto na figura 7, o pH durante a avaliação de estabilidade para a concentração 6%, sofreu uma leve queda nas três temperaturas ao decorrer do tempo.

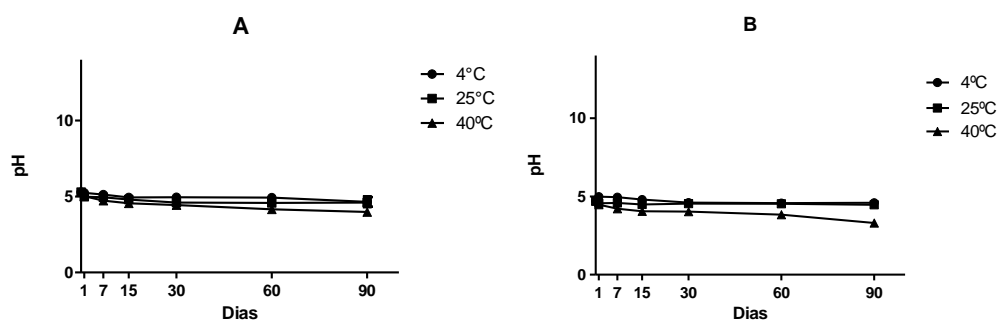


Figura 7. Dados da análise de pH durante teste de estabilidade acelerada para as temperaturas de $4^{\circ}\text{C}\pm 2$, $25^{\circ}\text{C}\pm 2$ e $40^{\circ}\text{C}\pm 2$ analisadas em (A) Peróxido de Hidrogênio 6% e (B) Peróxido de hidrogênio 14%.

Na concentração de 14%, ocorreu uma queda discreta nas temperaturas ambiente e de refrigeração. Já na temperatura de 40°C , sofreu uma maior queda, a partir do dia 60, saindo, portanto, da tolerável para o produto clareador.

Produtos clareadores dentais contendo peróxido de hidrogênio em diferentes concentrações, apresentam diferentes valores de pH, variando de 3,0 (RIEHL, 2002) a 7,2 (MANDARINO, 2003). Sabe-se que o pH crítico para o esmalte é de 5,5, e para a dentina é 6,0 (BOBSIN; OURIQUES, 2011), porém, de acordo com Shannon (1993), o pH salivar aumenta nos primeiros 15 minutos após a colocação da moldeira e se mantém mais alto por até duas horas, mesmo com a utilização de produtos com pH mais baixo.

Seria pertinente a promoção de ajuste nesse parâmetro, em etapa posterior, para as duas formulações cosméticas propostas neste trabalho, utilizando tamponamento químico. Esse tipo de ajuste de pH é muito importante para garantir a preservação da formulação (GALEMBECK; CSORDAS, 2011).

Portanto, o pH da formulação pode ser ajustado ao pH da região em que o produto será aplicado, desde que o sistema tamponamento não influencie nas propriedades terapêuticas do produto (MORAIS, 2006).

Doseamento de peróxido de hidrogênio na microemulsão

Na figura 8 estão apresentados os valores de doseamento das duas formulações contendo peróxido de hidrogênio nas temperaturas de 4°C, 25°C e 40°C, durante o estudo de estabilidade acelerada.

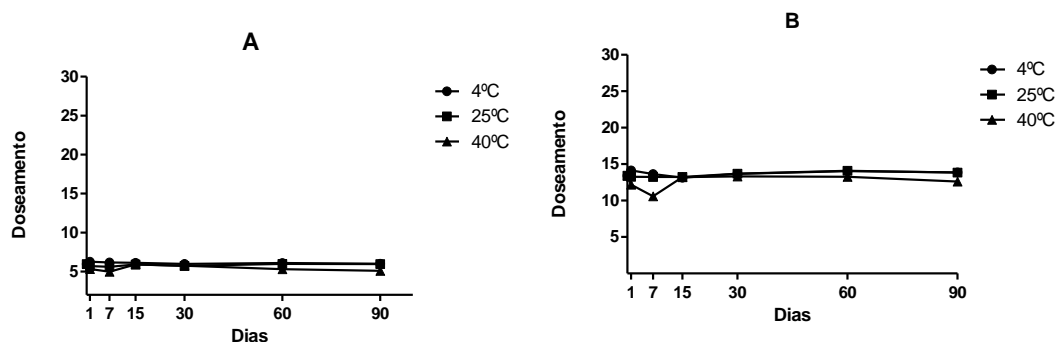


Figura 8. Dados da análise de doseamento durante teste de estabilidade acelerada para as temperaturas de 4°C±2, 25°C±2 e 40°C±2 analisadas em (A) Peróxido de Hidrogênio 6% e (B) Peróxido de hidrogênio 14%.

De acordo com a Farmacopéia brasileira (2010), o doseamento do ativo de uma formulação é um quesito muito importante para atender as exigências e garantir que o teor do mesmo esteja dentro dos limites especificados para o produto. As duas formulações analisadas apresentaram um valor de concentração do ativo peróxido de hidrogênio estável para as análises realizadas durante o estudo de estabilidade e em conformidade com os valores estabelecidos na metodologia como referência para clareador dental (6% e 14%) ao longo dos 90 dias de estudo.

Potencial zeta

A medida do potencial zeta (Figura 9) representa uma ferramenta útil no acompanhamento da estabilidade do sistema ao longo do tempo. O método mais utilizado para medir o potencial zeta é através da mobilidade eletroforética de partículas dispersas em um campo elétrico carregado (DE OLIVEIRA, 2008).

Caso o valor do potencial zeta apresente próximo de zero, haverá probabilidade de que ocorra atração entre as partículas, podendo ocorrer agregação entre as gotículas. Portanto, se o potencial zeta for diferente de zero, como os resultados obtidos para as formulações selecionadas, haverá uma repulsão eletrostática entre as partículas, o que não permite a

floculação das mesmas, proporcionando maior estabilidade aos sistemas desenvolvidos (RIEGER, 2001; ALMEIDA, 2012).

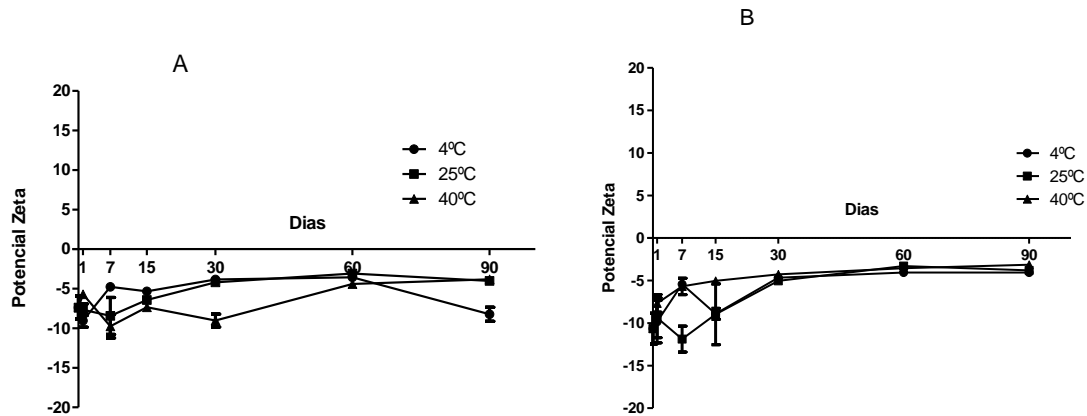


Figura 9. Dados da análise de potencial zeta durante teste de estabilidade acelerada para as temperaturas de $4^{\circ}\text{C}\pm 2$, $25^{\circ}\text{C}\pm 2$ e $40^{\circ}\text{C}\pm 2$ analisadas em (A) Peróxido de Hidrogênio 6% e (B) Peróxido de hidrogênio 14%.

Embora os valores de potencial zeta para as duas formulações tenham oscilado ao longo dos 90 dias, mantiveram uma tendência de estabilização permanecendo distante de zero, durante o período de estudo de estabilidade, característica que diminui a probabilidade de agregação das partículas uma vez que nessa condição as forças repulsivas prevalecem. Este parâmetro, portanto, é utilizado para investigar a estabilidade de sistemas nanodispersos, o qual se baseia na carga superficial da partícula em análise e reflete a carga efetiva nas partículas, que se correlaciona com a repulsão eletrostática entre elas, e com a estabilidade do sistema (CASANOVA, 2010).

CONCLUSÃO

Os sistemas nanodispersos foram obtidos de forma satisfatória para veiculação de peróxido de hidrogênio nas concentrações 6% e 14% para utilização como clareador dental.

As formulações foram caracterizadas como sistemas nanodispersos com características que sugerem a classificação como cristal líquido de fase cúbica; no entanto, há a necessidade de confirmação por Espalhamento de raio X a baixo ângulo (SAXs). Essas formulações se mantiveram estáveis durante o teste de estabilidade, e os resultados obtidos sugerem um produto nanotecnológico inovador de alto valor agregado, estável e capaz de substituir os

clareadores convencionais mantendo, portanto, o objetivo de clareamento e com o diferencial das partículas nanométricas poderem levar a uma maior permeação do produto pelos canalículos dentinários, aumentando a eficácia do clareamento com perspectivas de aumento de segurança, seja por diminuição da dose ou por redução do tempo de exposição.

REFERÊNCIAS

- ALEXANDER, M. DALGLEISH, D. G. Dynamic Light Scattering Techniques and Their Applications in Food Science. **Foods Biophysics**, v.1, p.2-13, 2006.
- ALMEIDA, I. F.; BAHIA, M. F. Reologia: interesse aplicações na área cosmético-farmacêutica. **Cosmetic & Toiletries** (ed. Port.), v. 15, n. 3, p. 96-100, 2003.
- AZZINI, R. G. **Desenvolvimento e avaliação *in vitro* e *in vivo* de emulsões contendo óleo de canola e ácidos carboxílicos**. Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1999.
- ALMEIDA, T. C. A. **Avaliação da estabilidade de emulsões concentradas em bebidas**. (Mestrado em Engenharia Química) Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2012.
- ANDRADE, A. P. **Efeito da técnica de clareamento no conteúdo mineral do esmalte dental humano**. 2005, 92f. Dissertação (Mestrado em Dentística) - Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2005.
- ANSEL, M. C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN, L. V. J. **Farmacotécnica: Formas farmacêuticas e Sistemas de liberação de fármacos**. 6ª ed. São Paulo: Premier, p.281-316, 1999.
- ANVISA. **Guia para realização de estudos de estabilidade**. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br>. Acesso em 01/09/2016.
- ARAÚJO, R. M.; TORRES, C. R. G.; ARAÚJO, M. A. M. Influência dos agentes clareadores e um refrigerante à base de cola na microdureza do esmalte dental e a ação da saliva na superfície tratada. **Rev Odonto Ciênc**, v. 21, n. 52, p. 118-124, 2006.
- ATKINS, P. W. Diffraction techniques. In: **Physical chemistry**. Press Oxford University, 1998. 619-46
- AULTON, M. E. **Delineamento de formas farmacêuticas**. 2. Ed. Porto Alegre: Artmed, 677p.; 2006.
- BARBOSA et al. Estudo comparativo entre as técnicas de clareamento dental em consultório e clareamento dental caseiro supervisionado em dentes vitais: uma revisão de literatura. **Rev. Odontol. Univ. Cid. São Paulo** 27 (3): 244-52, Set- dez. 2015.
- BARIL, M. B.; FRANCO, G. F1; VIANA, R. S2; *ZANIN, S. M. W3. Nanotecnologia aplicada aos cosméticos. *Visão Acadêmica*, Curitiba, v.13, n.1, Jan. - Mar.,2012.
- BOBSIN, D.; OURIQUES, M. C. **Avaliação *in vitro* de géis clareadores de consultório em diferentes tempos após ativação**. Porto Alegre, 2011.

- BONNIE, J et al. Tooth whitening: efficacy, effects and biological safety. **Probe scientific journal**, vol. 33, nº6, 1999.
- BONTORIM, G. Estudo de estabilidade de emulsão cosmética utilizando reologia e técnicas convencionais de análise. Dissertação (Mestrado), Universidade Federal do Paraná - Curitiba, 2009.
- BORTOLATO et al. Clareamento interno em dentes despolpados como alternativa a procedimentos invasivos: relato de caso. **Rev. Odontol. Univ. Cid. São Paulo**; 24(2): 142-52, Maio – Ago, 2012.
- BRASIL, Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Guia de estabilidade de produtos cosméticos**. Brasília: ANVISA, 2004.
- BUMAJDAD, A.; EASTOE, J. Conductivity of mixed surfactant water-in-oil microemulsions. **Physical Chemistry Chemical Physics**, v.6, p.1597–1602, 2004.
- CAMARGO, S. E. et al. Penetration of 38% hydrogen peroxide into the pulp chamber in bovine and human teeth submitted to office bleach technique. **Journal of Endodontics**, v. 33, p. 1074-1077, 2007.
- CAMPOS S. F. F. SILVA C. R. G. CESAR I. C.R. REGO, M.A. Avaliação de técnica de escurecimento de dentes decíduos por meio de fotorrefletância. **Cienc Odontol Bras out./dez.**; 8 (4): 49-55, 2005.
- CAREY, C. Tooth whitening: What we know now. **Journal of Evidence Based Dental Practice**. Vo.14, Supplement, Jun, 2014.
- CASANOVA, M.C. R. **Síntese, caracterização e estudo da estabilidade de nanopartículas metálicas estabilizadas com polieletrólitos e tióis**. São Carlos, 2010.
- CARVALHO, N. R. DE; BRASIL, C. DE M. V.; MOTA, C. C. B. DE O.; et al. Clareamento Caseiro Supervisionado: Revisão de Literatura. **International Journal of Dentistry**, v. 7, n. 3, p. 178–183, 2008.
- CHOPARD, R. P. **Anatomia odontológica e topográfica da cabeça e do pescoço**. Rio de Janeiro: Santos Editora, 2012.
- DA SILVA et al. Uso de diagramas de fase pseudoternários como ferramenta de obtenção de nanoemulsões transdérmicas. **Rev. Bras. Farm.**, 90(3): 245-249, 2009
- DA SILVA, S. A. FONSECA, R. B. Influência da aplicação prévia de dessensibilizantes no clareamento dental com peróxido de carbamida a 16% e peróxido de hidrogênio a 35%**; 2010.DA SILVA, A. C. C. **Nanotecnologia em diagnóstico e terapia no Brasil**. **Dissertação (Mestrado)** Autarquia associada à Universidade São Paulo, São Paulo, 2013.

- DAMASCENO, B.P.G. et al. Microemulsão: um promissor carreador para moléculas insolúveis. **Rev Ciênc Farm Básica Apl.**,32(1):9-18, 2011.
- DAUDT, R. M. et al. A nanotecnologia como estratégia para o desenvolvimento de cosméticos. **Ciência e Cultura**, v. 65, n. 3, p. 28-31, 2013.
- DIAS RIBEIRO, A. P. et al. Cytotoxic effect of a 35% hydrogen peroxide bleaching gel on odontoblast-like MDPC-23 cells. **Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontics**. V. 108, p. 458-464, 2009.
- EDWARD et al. Effects of duration of whitening strip treatment on tooth color: A randomized placebo-controlled clinical trail. **Journal of dentistry** 37s. 51-56, 2009.
- DE SOUZA et al. Influência do cotenosoativo em sistemas microemulsionados na quebra de emulsão de petróleo. **Repositório Científico**, Ano 4, n.2, p. 33-42, abr./set. 2016
- DALTIN, D. Tensoativos: química, propriedades e aplicações, São Paulo: Blucher, 2012.
- DE OLIVEIRA, B. R. Desenvolvimento e avaliação de nanoemulsões com óleos de *Carapa guianensis e Copaifera sp.* e estudo da ação repelente frente a *Aedes aegypti*. Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, 2008.
- DE FREITAS, C. M D. **Teor de peróxido de carbamida em clareadores dentais manipulados na cidade de Cascavel – PR**. 39 f. Dissertação (Mestrado)– Faculdade Assis Gurgacz .Cascavel, 2015
- ERHARDT, M. C. G; SHINOHARA, M. S. Clareamento dental interno. **RGO**, 51 (1) : 23-39, jan/fev/mar., 2009.
- FARMACOPÉIA Brasileira. 5.ed. São Paulo: Atheneu, 2010.
- FEARON, J. Tooth whitening: concepts and controversies. **International Dentistry SA**, v. 11, nº2, 2007.
- FITZGERALD, J. E. et al. Cutaneous and parenteral studies with vehicles containing isopropyl myristate and peanut oil. **Toxicology and applied pharmacology**, v. 13, n. 3, p. 448-453, 1968.
- FERREIRA, E. E. et al. Reologia de suspensões minerais: uma revisão. **Ver. Esc. Minas**, vol.58, n. 1, pp. 83-87 2006.
- FORMARIZ, T. P. et al. Microemulsões e fases líquidas cristalinas como liberação de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 41, n. 3, p. 301-313, 2005.
- FRANCCI, C. MARSON, F. C. Clareamento dental – Técnicas e conceitos atuais. **Rev. Assoc paul cir dente** 2010; ed esp(1):78-89.
- GARCÍA, C. R. C. **Clareamento de dentes vitais**. Florianópolis, 2001.

- JADHAV, K. R.; SHETYE, S. L.; KADAM, V. J. Design and evaluation of microemulsion based drug delivery system. **International journal of Advances in pharmaceutical Sciences**, v. 1, n. 2, 2010.
- JOINER, A. The bleaching of teeth: a review of the literature. **Journal of dentistry**, v. 34, n. 7, p. 412-419, 2006.
- GOMES, C. F. **Uma proposta para o ensino da nanociência e da nanotecnologia para o ensino de física nas aulas do ensino médio**. Dissertação (Mestrado), Universidade de São Paulo, 2013.
- GREENWALL, L; LI, Y. Safety issues of tooth whitening using peroxide-based materials. **British Dental Journal**, vol.215, nº1, 2013.
- KATZ, L; DEWAN, K.; BRONAUGH, R. Nanotechnology in cosmetics. **Food and Chemical Toxicology** 06.020, 2015.
- KALLIL, T. **National nanotechnology initiative strategic plan**. 2013.
- LANGEVIN, D. Microemulsions. **Acc Chem Res**, 21(7):255-60, 1988.
- MANDARINO, F.; BARBIN. E. L.; SPANÓ, J. C. E.; PÉCOR, J. D. **Clareamento Dental**. Laboratório de Pesquisa em Endodontia da FORP-USP. 2003
- MARSON, F. C. SENSI, L G. REIS. Novo conceito na clareação dentária pela técnica no consultório. **R Dental Press Estét, Maringá**, v. 5, n. 3, p. 55-66, jul./ago./set. 2008.
- MJÖR, I. A.; NORDAHL, I. The density and branching of dentinal tubules in human teeth. **Archives of Oral Biology**, v. 41, p. 401-12, 1996.
- MORAIS, G. G. **Desenvolvimento e avaliação da estabilidade de emulsões O/A com cristais líquidos acrescidas de xantina para tratamento de hidrolipodistrofia ginóide (celulite)**. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Dissertação (Mestrado), Ribeirão Preto, 2006.
- MORAIS, W. A. **Determinação microemulsionadas utilizando tensoativos não iônicos**. Departamento de química. Natal, Universidade federal do Rio Grande do Norte: 31, 2009.
- MUNDRA et al. Hardness, friction and wear studies on hydrogen peroxide treated bovine teeth. Vol. 89, Pages 109-118. **Tribology International**, 2014.
- NAVARRO, R. F. **Fundamentos de reologia de polímeros**. Caxias do Sul: Ed.Universidade de Caxias do Sul. p. 9-73, 1997.
- PEREIRA, T. A. **Obtenção e caracterização de nanoemulsões O/A a base de óleo de framboesa, maracujá e pêsego: avaliação de propriedades cosméticas da formulação**. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Ribeirão Preto, 2011.

- PIROLO, R. et al. Effect of coffee and cola-based soft drink on the color stability of bleached bovine incisors considering the time elapsed after bleaching. **J Appl Oral Sci.** v. 22(6), 2014.
- PINHEIRO, M. C. **Clareamento Dental com Peróxido de Hidrogênio contendo nano partículas de óxido de titânio como semicondutor. Efeito de concentrações, tempos e formas de ativação.** Universidade Estadual Paulista - Araraquara, 2013.
- REIS, NETTO. Restabelecimento estético-funcional de dentes ânterosuperiores com rara alteração de cor e forma. Relato de caso clínico. **Revista Dentística on line** –ano 10, número 20, jan/mar 2011.
- RIEHL, H. Estudo *in vitro* do efeito de três diferentes agentes clareadores sobre a dureza e rugosidade do esmalte dentário bovino. Bauru, 2002.
- RIEGER, M. M. Emulsões. **Teoria e Prática na Indústria Farmacêutica.** Fundação Calouste Gulbekian, Lisboa, 2001.
- RODRIGUES, A. R. O. **Desenvolvimento de magnetolipossomas baseados em nanopartículas de níquel com coroa de sílica para aplicações na entrega de fármacos antitumorais.** (Mestrado em Biofísica e Bionanossistemas), Universidade do Minho, Braga, 2012.
- ROSSI, C. G. F. T. et al. Microemulsões: uma abordagem básica e perspectivas para aplicabilidade industrial. **Rev Univ Rural Ser Cienc Exatas Terra**, v. 26, p. 45-66, 2007.
- SAGEL, P. A. et al. Overview of a professional tooth-whitening system containing 6.5% hydrogen peroxide whitening strips. **Compendium of Continuing Education in Dentistry.** V. 23, p. 23-29, 2002.
- SÁTIRO, V. R.; CARVALHO, A. L. M. **Obtenção de sistemas microemulsionados de progesterona bioidêntica e caracterização das propriedades físico-químicas dos nanocarreadores.**
- SHIROMA, P. H. **Estudo do comportamento reológico de suspensões aquosas de bentonita e CMC: Influência da concentração de NaCl.** Dissertação (Mestrado), Universidade de São Paulo, 2012.
- SILVA, L. A., MASSAHUD, M. L. B., BERENSTEIN, A. K., CASTRO, A. S. Reanatomização e recontorno cosmético de dentes anteriores com anomalia de forma. Relato de caso clínico cosmetic realignment of anterior teeth with morphology alteration. Case report. **Arquivo Brasileiro de Ondologia.** Pag. 55-48, 2006.
- SILVA, C. D. B.; SILVA, A. D. L.; CATÃO, M. H. C. Avaliação do pH Avaliação do pH de substâncias clareadoras caseiras a 10%, 16% e 22% **Rev. Dentística on line** – ano 11, número 23, 2012.

SILVA JÚNIOR, J. O. C. **Aplicação de diagrama ternário água-tensoativo-óleo no desenvolvimento de formulações farmacêuticas e/ou cosméticas.** Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade São Paulo, Ribeirão Preto, 2000.

SOARES et al. **Clareamento Em Dentes Vitais: Uma Revisão Literária.** Faculdade de Odontologia, Universidade Federal da Bahia - UFBA. Salvador – BA – Brasil. **Rev. Saúde.Com** 2008.

SHANNON, H. et al. Characterization of enamel exposed to 10% carbamide peroxide bleaching agentes. **Quintessence Int.**, Berlin, v.24, n. 1, 1993.

SYDNEY, G. B. et al. *In vitro* Analysis of Effect of Heat Used in Dental Bleaching on Human Dental Enamel. **Braz Dent J.**, 2002.

VERMA, R.K.; GARG, S. Current status of drug delivery technologies and future directions. **Pharmac. Technol.**, v.25, n.2, p.1-4, 2001.

YOUNG, N.; FAIRLEY, P.; MOHAN, V.; JUMEAUX, C. A study of hydrogen peroxide chemistry and photochemistry in tea stain solution with relevance to clinical tooth whitening. **Journal of Dentistry** 40 s, 2012.

WANG, H.; ZHANG, G.; DU, Z.; LI, Q; WANG, W.; LIU, D.; ZHANG, X. Effect of temperature on dynamic rheological behavior of discontinuous cubic liquid crystal. **Journal of Colloid and Interface Science.** v. 300, p. 348-353. 2006.

WATTS, A. ADDY, M. Tooth discoloration and staining : a review o literature. **British Dental Journal**, vol. 190, n°6, 2001.

8. Considerações Finais

8.1 Foi possível, portanto, obter dois clareadores dentais nanodispersos contendo peróxido de hidrogênio nas concentrações 6 e 14% com os seguintes componentes: PEG 40, Tween 20, Span 80, Miristato de Isopropila, Peróxido de hidrogênio e água;

8.2 Foi realizado dois diagramas de fases pseudo-ternário com possíveis regiões de microemulsão ou cristal líquido, e do segundo diagrama conseguiu-se duas formulações com características para veicular o clareador dental.

8.3 Os sistemas nanodispersos-selecionados foram caracterizados. Ambos apresentaram-se isotrópicos, com comportamento reológico tixotrópico. O produto contendo Peróxido de hidrogênio 6% obteve valores de pH de $6,06 \pm 0,06$; Potencial zeta de $-6,36667 \pm 0,6$; Tamanho de gotículas de $9,630 \pm 0,01$ e Índice de Polidispersividade de $0,1513 \pm 0,002$. O produto contendo peróxido de hidrogênio 14% obteve valores de pH de $5,93 \pm 0,06$; Potencial zeta de $-4,99 \pm 0,3$; Tamanho de gotículas de $9,629 \pm 0,006$ e Índice de polidispersividade de $0,1613 \pm 0,007$.

8.4 As duas formulações escolhidas contendo a substância ativa apresentaram-se como sistemas estáveis.

8.5 Os resultados obtidos sugerem para um produto nanotecnológico inovador sugestivos de cristais líquidos de fase cúbica, necessitando ainda ser comprovado por Espalhamento de raio X a baixo Ângulo (SAXs), de alto valor agregado, estável e com perspectivas de substituir os clareadores convencionais, mantendo o objetivo de clareamento com possibilidade de aumento de segurança, seja por diminuição da dose ou por tempo de exposição.