

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
FARMANGUINHOS

ALINE FLECK

**AVALIAÇÃO SENSORIAL DE FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS
PEDIÁTRICAS**

RIO DE JANEIRO

2013

ALINE FLECK

**AVALIAÇÃO SENSORIAL DE FORMULAÇÕES
FARMACÊUTICAS PEDIÁTRICAS**

Monografia apresentada ao Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* como requisito para obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas. Sob a orientação da Dra. Alessandra Lifitch Viçosa

Rio de Janeiro

2013

F593a Fleck, Aline

Avaliação sensorial de formulações farmacêuticas pediátricas. /
Aline Fleck. – Rio de Janeiro, 2013.

viii, 40 f. : il. ; 30 cm.

Orientadora: Alessandra Lifschitz Viçosa.

Monografia (Especialização) – Instituto de Tecnologia em Fármacos-
Farmanguinhos, Pós-graduação em Tecnologia Industriais
Farmacêuticas, 2013.

Bibliografia: f. 34-40

1. Avaliação Sensorial. 2. Formulações Pediátricas. 3. Estudo Clínico.
4. Língua Eletrônica. I. Título.

CDD 615.1

ALINE FLECK

Monografia apresentada junto ao Curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* do Instituto de Tecnologia de Fármacos – Farmanguinhos/FIOCRUZ, como requisito final à obtenção do título de Especialista em Tecnologias Industriais Farmacêuticas.

Orientadora: Profa. Alessandra Lifitch Viçosa
Doutora em Ciência e Tecnologia de Polímeros

BANCA EXAMINADORA

PhD, Alessandra Lifsitch Viçosa, Farmanguinhos/FIOCRUZ

PhD, Mônica Queiroz de Freitas, Faculdade de veterinária/UFF

Especialista, André Bastos Daher, Farmanguinhos/FIOCRUZ

RESUMO

É comum ver crianças fazendo cara feia ou mesmo recusando-se a tomar um medicamento por causa do sabor desagradável. Isso pode acarretar na não adesão ao tratamento, e com isso levar ao agravamento da doença. Em uma tentativa de reverter esse quadro, o mascaramento de sabor seria uma das técnicas mais eficientes para os medicamentos mais amargos. Ao iniciar o desenvolvimento de um novo fármaco ou de uma nova formulação farmacêutica o formulador normalmente tem poucas informações quanto ao sabor. Portanto, é difícil avaliar se a técnica de mascaramento é necessária ou se foi realmente eficaz, para isso é preciso utilizar técnicas de estudo para avaliação sensorial de formulações pediátricas. Este tipo de avaliação no Brasil já é muito utilizada na área de alimentos, e ainda em desenvolvimento para produtos farmacêuticos. O estudo clínico utilizando crianças é a melhor alternativa de avaliação, mas existe a preocupação com a segurança da mesma, além dos entraves éticos e documentais do processo. A situação mais viável, porém ainda pouco utilizada no Brasil na área farmacêutica, é a alternativa *in vitro* que consiste em uma língua eletrônica que detecta variados tipos de sabores frente a padrões conhecidos, porém ainda assim a confirmação dos resultados em equipe treinada se faz necessária.

Palavras chaves: Avaliação sensorial, formulações pediátricas, estudo clínico, língua eletrônica.

ABSTRACT

It is common to see children scowling or even refusing to take medication because of unpleasant taste. This can result a non- compliance treatment, and thus lead to aggravation of the disease. In an attempt to reverse this situation, the taste masking would be one of the most efficient techniques for medicinal bitter. During the development of a new drug or a new pharmaceutical formulation usually the formulator has little information about the flavor. Therefore, it is difficult to assess whether the masking technique is needed or if it was really effective. In this case the use of sensory evaluation techniques to study pediatric formulations is necessary. This type of evaluation in Brazil is already widely used in the food industry, and still in development for pharmaceuticals. The clinical trial using children is the best alternative assessment , but there is concern about its safety , and ethical and documentary barriers. The situation more viable but still not widely used in Brazil in the pharmaceutical field , is an alternative in vitro which is a electronic tongue that detects various types of flavors compared to known standards but the confirmation of results in humans panel is still required.

Keywords: Sensory evaluation, pediatric formulations, clinical trial, electronic tongue.

SUMÁRIO

RESUMO	vi
ABSTRACT	vii
LISTA DE FIGURAS	viii
1. INTRODUÇÃO	9
2. OBJETIVO	12
2.1. Objetivo Geral	12
2.2. Objetivos Específicos.....	12
3. JUSTIFICATIVA.....	12
4. METODOLOGIA	13
5. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	14
5.1 Palatabilidade de medicamento pediátricos.....	14
5.2 – Aspectos políticos e éticos envolvidos.....	15
5.3 – A análise sensorial.....	19
5.3.1 - Aspectos gerais	19
5.3.2 - Estudo em equipe treinada de julgadores	20
5.3.3 - Estudo instrumentado.....	27
6. CONCLUSÕES.....	32
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Escala hedônica facial tipo smile de 5 pontos com 3 reações faciais típicas das crianças (FERRARINI <i>et al</i> , 2013).....	22
Figura 2 - Escala hedônica facial de 5 pontos personalizada para meninas e meninos (HOLAS <i>et al</i> , 2005).....	23
Figura 3 - Teste de palatabilidade utilizando escala hedônica do tipo <i>smile</i> em criança de 5 anos de idade com o investigador (FERRARINI <i>et al</i> , 2013).....	23
Figura 4 - Modelo da ficha com escala hedônica facial personalizada com personagem de Maurício de Souza (CARDELLO, CERDEIRA & CIPRIANI, 2003).....	24
Figura 5 - Ficha de avaliação utilizada no teste de aceitação da trufa de chocolate à base de soja (MAURÍCIO, 2010).....	26
Figura 6 - Língua eletrônica Astree™ (ALPHA M.O.S, 2013).....	30
Figura 7 - Sistema sensor de sabor TS-5000Z (INSENT, 2013).....	30
Figura 8 - Detalhe dos sensores da Língua eletrônica desenvolvida pela Embrapa Instrumentação Agropecuária de São Carlos (EMBRAPA, 2013).....	32

1. INTRODUÇÃO

Crianças diferem dos adultos quanto ao gosto. Lactentes e crianças têm uma preferência por substâncias com gosto doce. Sabor é definido como a sensação de aroma percebida na boca em contato com uma substância. Um alimento ou medicamento que é palatável é aquele que é agradável ao paladar (MATSUI, 2007).

Muitos textos sugerem que as sensações provenientes apenas do gosto estão limitadas a apenas quatro qualidades: doce, azedo, salgado e amargo. Entretanto, dados experimentais oriundos de uma variedade de espécies indicam que a faixa total de gosto contém mais do que apenas esses quatro gostos protótipos. Como, por exemplo, o *umami*, uma palavra japonesa empregada para descrever o gosto do glutamato de sódio (SCHIFFMAN, 1999). A utilização do glutamato de sódio de forma adequada em preparações alimentícias pode colaborar para a melhoria da aceitação alimentar em crianças com câncer em tratamento quimioterápico (ELMAN, SOARES & SILVA, 2010).

O gosto amargo excessivo dos ingredientes farmacêuticos de fórmulas para via de administração oral (líquidas ou sólidas) é um dos maiores problemas que enfrentam os desenvolvedores de formulações farmacêuticas (ZHENG & KEENEY, 2006).

É frequente que as crianças não tomem medicamentos corretamente por causa do sabor desagradável. A não adesão ao tratamento pode levar ao agravamento da condição de doente (SUTHAR & PATEL, 2011). Pais de crianças com HIV têm relatado dificuldades associadas com a administração de medicamentos antirretrovirais devido ao sabor. Mudanças ou omissões nos tratamentos medicamentosos foram mais comuns em resposta ao mau gosto dos medicamentos. De dez potenciais medicações, as de melhor sabor foram classificadas como muito úteis por 81% dos cuidadores de crianças infectadas pelo HIV (MATSUI, 2007).

Ao contrário do que se possa pensar, a criança não é um pequeno adulto, pois a população pediátrica apresenta composição corporal e órgãos em diferentes estágios de desenvolvimento em relação as demais faixas etárias (PETRONI, 2011). A disponibilidade de uma formulação adequada de um medicamento é frequentemente um obstáculo no tratamento de crianças, especialmente as mais jovens que são incapazes de tomar formas farmacêuticas sólidas (MATSUI, 2007).

Quando os medicamentos não estão viabilizados para as crianças, é improvável que haja uma adequada formulação líquida. E assim, preparações extemporâneas líquidas (preparações especiais produzidas em farmácia de manipulação ou hospitalar) são frequentemente utilizadas (STANDING & TULEU, 2005). Os comprimidos são muitas vezes prescritos em pediatria em doses menores do que sua apresentação, mesmo para criança menor de 6 anos que ainda não consegue degluti-los. Nesse caso, uma das práticas utilizadas pela enfermagem das unidades de neonatologia e pediatria é a maceração e diluição dos comprimidos para a obtenção em forma líquida da dose prescrita (SOUZA & COSTA, 2006).

A preparação de formulações líquidas extemporâneas é uma estratégia comum, mas levantou a questão da preocupação com a segurança, eficácia e qualidade destes medicamentos. A Assembléia Mundial da Saúde ressaltou a importância de reconhecer o direito das crianças ao acesso a medicamentos comprovadamente seguros, eficazes (CHIAPPETTA *et al.*, 2009). Apesar da ausência na literatura de pesquisas sobre testes específicos quanto à validade e à qualidade desse procedimento, o mesmo continua sendo utilizado no cotidiano da prática (SOUZA & COSTA, 2006).

Fabricantes de produtos farmacêuticos pediátricos precisam estar cientes das preferências das crianças quanto ao gosto e como o sabor do produto irá afetar significativamente a disposição da criança para tomar a medicação repetidamente. Isto pode ser confirmado com os pais ou cuidadores sentindo vontade de comprar novamente o produto. A palatabilidade pode afetar o sucesso comercial de um mercado saturado como, por exemplo, o de

antibióticos orais líquidos, podendo ser uma referência de sucesso comercial. Quando um pediatra prescreve um antibiótico oral para uma criança, tendo à escolha vários produtos com eficácia e perfis de segurança semelhantes, a palatabilidade poderia se tornar o fator decisivo para a seleção do medicamento (LORENZ *et al*, 2009).

Tecnologias de mascaramento do sabor têm sido usadas para resolver o problema da adesão do paciente. Uso de adoçantes, aminoácidos e aromatizantes, são muitas vezes insuficientes para mascarar o gosto altamente amargo de alguns medicamentos (SUTHAR & PATEL, 2011). A flavorização de uma preparação farmacêutica é complexa, pois a percepção do paladar agradável ou desagradável depende de preferências individuais (FERREIRA, 2008). O revestimento é a tecnologia mais eficiente para fármacos muito amargos, mas imperfeições no revestimento podem causar a redução na eficiência da técnica (SUTHAR & PATEL, 2011). Uma solução ideal de mascaramento de sabor seria a descoberta de inibidor universal de gosto amargo de todos os fármacos, mas ainda não se encontra disponível no mercado (SHARMA & LEWIS, 2010).

Como pode o cientista desenvolver uma formulação de adequada palatabilidade? Uma ferramenta que recentemente se tornou disponível é a língua eletrônica. A língua eletrônica é um instrumento que pode ser utilizado para triagem dos sabores das formulações em um curto prazo, quando usado em conjunto com os dados da avaliação do gosto humano (LORENZ *et al*, 2009).

Este trabalho visa trazer um compilado de informações referentes aos diferentes métodos disponíveis em literatura para a avaliação sensorial de medicamentos seja em humanos seja através de instrumentos.

2. OBJETIVO

2.1. Objetivo Geral

- Realizar revisão bibliográfica no período de 2001 a 2013, destacando as metodologias disponíveis para estudo da avaliação sensorial de formulações farmacêuticas pediátricas.

2.2. Objetivos Específicos

- Identificar na literatura as principais técnicas de estudo para avaliação sensorial de formulações pediátricas no período de 2001 a 2013
- Enumerar os aspectos éticos envolvidos no estudo de medicamentos pediátricos
- Enumerar os principais métodos sensoriais focados em equipe treinada de julgadores e através de métodos instrumentais

3. Justificativa

O gosto amargo dos ingredientes farmacêuticos em formulações de via oral destinada às crianças e neonatos é um dos grandes problemas enfrentados pelos formuladores da área farmacêutica. Cada vez mais se busca tornar disponíveis formulações com características sensoriais adequadas para a pediatria, mas infelizmente, muitas ainda não estão disponíveis no mercado. A solução dada atualmente de transformar comprimidos de dose adulta em

soluções ou dispersões para ajuste da dosagem para uma criança ainda é falha já que não há uma preocupação com a palatabilidade da formulação obtida, podendo causar repulsa ao medicamento e atrapalhar o tratamento do paciente. A análise sensorial de medicamentos na indústria nacional ainda é pouco divulgada e sabe-se que nem sempre feita com os procedimentos e ferramentas adequadas. Além disso, sabemos que quem prova, na maioria das vezes o medicamento quando ainda em fase de desenvolvimento são pessoas técnicas adultas, já que muitos impeditivos técnicos e éticos dificultam o trabalho com o verdadeiro público alvo, as crianças.

4. METODOLOGIA

A revisão bibliográfica tem como objetivo buscar e comparar informações contidas em trabalhos já publicados sobre um determinado tema em determinado período de tempo. Este tipo de metodologia é conhecido também como revisão integrativa da literatura.

A revisão integrativa proporciona um entendimento de um tema baseado numa compilação de trabalhos de outros autores (BROOME, 1993) resumizando as conclusões desses trabalhos e fornecendo um estudo abrangente do tema selecionado. A combinação de dados de diversas fontes pode ser complicada sendo necessária uma metodologia sistemática dividida em etapas, como: identificação do tema, busca na literatura, avaliação e análise dos dados obtidos e conclusão (WHITTEMORE & KNALFL, 2005).

Neste presente trabalho, a metodologia foi qualitativa utilizando a busca bibliográfica para atingir os objetivos propostos e foi baseada em pesquisa exploratória de referências bibliográficas (GIL, 2002).

O processo de busca dos artigos ocorreu por meio do portal da CAPES denominado Periódicos Capes (<http://www.periodicos.capes.gov.br>), através do Serviço de Comutação Bibliográfica (COMUT) da Biblioteca Central da Fiocruz,

e nos acervos das bibliotecas da Fiocruz. A pesquisa de dados foi realizada no período de 2001 a 2013 e consistiu em listar as metodologias disponíveis para estudo sensorial de formulações farmacêuticas pediátricas assim como aspectos éticos envolvidos.

5. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

5.1 Palatabilidade de medicamento pediátricos

A rejeição de medicamentos desagradáveis é um reflexo da biologia básica da criança. De uma perspectiva evolucionária, os sentidos que avaliam o que é colocado na boca evoluíram para rejeitar o que é prejudicial e buscar aquilo que é benéfico. Quanto mais amargo e irritar o seu sabor, é mais provável que o fármaco seja rejeitado pelas crianças (MENNELLA & BEAUCHAMP, 2008). Por isso, para tratamentos orais, a palatabilidade é crucial para as crianças aderirem aos regimes terapêuticos (WINZENBURG & DESSET-BRÈTHES, 2012). Se possível, a palatabilidade adequada de um medicamento deve ser incorporada como parte dos estudos do medicamento. Caso contrário, a palatabilidade será demonstrada na pós-comercialização (EMA, 2013). O gosto amargo é uma característica indesejável do produto ou formulações e pode afetar consideravelmente a sua aceitabilidade por consumidores (WAGH & GHADLINGE, 2009).

Assim, a estratégia de disfarce de sabor implica em uma variedade de tecnologias como: formar uma barreira física entre a substância ativa e o paladar durante a absorção do fármaco através do revestimento, granulação, encapsulação; Modificar a solubilidade do fármaco com a utilização de resinas de troca iônica; Alterar o paladar humano usando adoçantes e aromas, bloqueadores de substâncias amargas, etc (THI *et al*, 2012).

Um exemplo de mascaramento de sabor foi o obtido durante a administração da suspensão de axetilcefuroxima, onde o sabor de calda de

chocolate reduziu significativamente o gosto desagradável da suspensão e assim tendo maior aprovação pelos pacientes pediátricos (SCHWARTZ, 2000).

Portanto, o mascaramento de sabor e testes de avaliação de sabor são cada vez mais comuns no desenvolvimento farmacêutico de formulações pediátricas. A informação do sabor pode ser derivada a partir de vários métodos, como a língua eletrônica, e ensaios em humanos, entre outros (WINZENBURG & DESSET-BRÈTHES, 2012).

Ao iniciar o desenvolvimento de formulações pediátricas, o formulador geralmente tem limitada ou nenhuma informação sobre o gosto do fármaco. Portanto, é difícil avaliar que tipo de mascaramento de sabor será necessário. Isso enfatiza a necessidade de gerar dados de sabor em um estágio inicial do programa de desenvolvimento, direcionando a preparação das formulações pediátricas. No entanto, tendo como base o método *in vitro* (atualmente limitado) para a previsão do gosto, implica que a única maneira de avaliar de forma confiável a palatabilidade das formulações é um estudo de gosto com humanos (CRAM *et al*, 2009).

5.2 – Aspectos políticos e éticos envolvidos

O *Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development of the National Institute of Health (NIH)* organizou um seminário realizado em novembro de 2011 para suprir as lacunas de conhecimento que limitam a disponibilidade de formulações pediátricas adequadas. Este workshop foi utilizado como um meio para identificar os tipos de inovações e pesquisa necessárias e também para estimular os esforços de investigação visando melhorar a disponibilidade de formulações pediátricas e as tecnologias necessárias para a realização dessas formulações. Neste cenário conclui-se que uma solução para a falta mundial de formulações pediátricas apropriadas, é um maior compromisso dos responsáveis políticos, cientistas, patrocinadores farmacêuticos, instituições acadêmicas e fundações de pesquisa. O desenvolvimento de uma plataforma universal de custo-benefício usando

tecnologia já existente ou tecnologia inovadora que produza formas farmacêuticas pediátricas flexíveis continua sendo um objetivo importante, mas ainda distante (GIACOIA, TAYLOR-ZAPATA & MATTISON, 2008; GIACOIA, TAYLOR-ZAPATA & ZAJICEK, 2012).

The European Paediatric Formulation Initiative's (EuPFI) também tratou da necessidade de formulações adequadas para crianças. Um dos assuntos tratados nas últimas reuniões foi à reflexão sobre os desafios de desenvolver formulações pediátricas orais palatáveis, os desafios de mascarar o gosto amargo dos medicamentos e o desenvolvimento de formulações apropriadas às faixas etárias (SALUNKE *et al*, 2011; WALSH & MILLS, 2013)

As crianças e adultos podem ter as mesmas doenças e enfermidades, e pela necessidade, podem ser tratados com os mesmos medicamentos. Esta área de medicamentos para crianças têm sido negligenciada, pois apenas uma pequena fração destes, foi adequadamente testado em crianças e, conseqüentemente, a maioria dos medicamentos não tem aprovação de segurança e eficácia para ser administrado em pacientes pediátricos (RAYMOND & BRASSEUR, 2005; MENNELLA & BEAUCHAMP, 2008; THI *et al*, 2012; SALUNKE & TULEU, 2012; TULEU, 2013).

O desenvolvimento de formulações pediátricas adequadas à idade é fundamental para permitir adesão ao tratamento por crianças. Ela engloba considerações multidimensionais incluindo a via de administração, tecnologia de produção e a dosagem (WINZENBURG & DESSET-BRÈTHES, 2012).

Não há uma legislação específica para estudos clínicos em crianças no Brasil. O que existe é um documento sobre estudos em humanos que orienta que toda pesquisa envolvendo os mesmos deverá ser submetida à apreciação de um Comitê de Ética em Pesquisa (BRASIL, 1996). Um processo de revisão da Resolução CNS 196/96 envolveu uma consulta pública no período de 12 de setembro a 10 de novembro de 2011 que resultou em 1.890 sugestões por via eletrônica e apresentação de 18 documentos pelo Correio. Estas contribuições, devidamente tabuladas, foram submetidas à análise por pessoal competente (cerca de 450 representantes dos 640 Comitês de Ética em Pesquisa) e em 23

de outubro de 2012, um novo texto (Resolução Nº196/96 - versão 2012) foi divulgado e submetido ao Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 2012). Este novo texto não trouxe qualquer novidade com relação aos estudos a serem realizados em crianças. E atualizado por Resolução Nº466, de 12 de Dezembro de 2012 e Norma Operacional Nº 001/2013.

As pesquisas que envolvem seres humanos passam pelos Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) regionais. Quanto à regulação, a Anvisa e a Conep avaliam técnica e eticamente a possibilidade de submeter crianças a pesquisas de um medicamento que pretende ser comercializado para uso infantil (SOYAMA, 2005).

O respeito devido à dignidade humana exige que toda pesquisa se processe após consentimento livre e esclarecido dos sujeitos, indivíduos ou grupos que por si e/ou por seus representantes legais manifestem a sua anuência à participação na pesquisa (BRASIL, 1996).

A única citação na Resolução CNS 196/96 com relação às crianças é descrita conforme abaixo:

“Em pesquisas envolvendo crianças e adolescentes, portadores de perturbação ou doença mental e sujeitos em situação de substancial diminuição em suas capacidades de consentimento, deverá haver justificação clara da escolha dos sujeitos da pesquisa, especificada no protocolo, aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa, e cumprir as exigências do consentimento livre e esclarecido, através dos representantes legais dos referidos sujeitos, sem suspensão do direito de informação do indivíduo, no limite de sua capacidade” (BRASIL, 1996).

Muitos entraves são encontrados em diferentes etapas do desenvolvimento de novos medicamentos pediátricos. Na apreciação dos patrocinadores, os estudos pediátricos geralmente têm um custo mais alto quando se coteja com o tamanho do mercado. Também há empecilhos para se

conseguir pacientes em número suficiente. Quanto à mão de obra para planejar e implementar as pesquisas, percebe-se uma escassez de profissionais realmente capacitados para entender e aplicar a farmacologia pediátrica. (SBMF, 2010). O método combinado com a precisão da percepção humana de sabor contra qualquer outra técnica de avaliação gustativa faz o estudo clínico ainda a melhor alternativa para a avaliação de novos produtos pediátricos (SHARMA & LEWIS, 2010).

Esse quadro, porém, está mudando. Acredita-se que, embora pequena, a demanda de pesquisa com medicamentos de uso pediátricos tem aumentado no Brasil. A Conep não tem estatísticas precisas sobre testes infantis, mas sabe da preocupação dos órgãos que aprovam a comercialização de medicamentos de zelar pela segurança da saúde das crianças. Sabe-se também que a maioria dos estudos baseiam-se em medicamentos já disponíveis para adultos, nos quais são feitos ajustes de dosagem e verificação de efeitos adversos (SOYAMA, 2005).

Desde 2004, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) estabelece que o fármaco deve ser reconhecido como seguro e eficaz para o uso a que se propõe através de comprovação científica e de análise (BRASIL, 2004). Portanto, o medicamento que chega à farmácia com indicação pediátrica passa por testes de segurança e eficácia em crianças. Cabe tanto à Conep quanto à Anvisa a aprovação final dos medicamentos (SOYAMA, 2005).

Cautela é a palavra apropriada quando se fala em pesquisa de medicamentos pediátricos. Se, por um lado, existe a necessidade de desenvolvimento de novas medicações (a medicina avança com novos tratamentos e fármacos), por outro, ainda não está estabelecida uma forma ética de proteger as crianças dos possíveis danos. Uma maneira adotada pelo Brasil é a realização de testes na fase de pós-comercialização (fase IV na pesquisa de novos medicamentos) (SOYAMA, 2005).

5.3 – A análise sensorial

Dado o importante papel do gosto na admissão de uma medicação, a avaliação do sabor de uma formulação de medicamento é essencial para o seu desenvolvimento. Os estudos de palatabilidade têm sido frequentemente realizados em voluntários adultos, no entanto, como o sentido do paladar em crianças difere da que, em adultos, os resultados podem não ser necessariamente o caso para as crianças (MATSUI, 2007).

Pode ser tirado como base para os estudos de novos medicamentos a análise sensorial dos alimentos. Entre os métodos sensoriais analíticos utilizados em alimentos, destaca-se a análise descritiva quantitativa que proporciona uma completa descrição de todas as propriedades sensoriais de um produto, representando um dos métodos mais completos e sofisticados para a caracterização sensorial de atributos importantes (SANTANA *et al*, 2006).

As vantagens da análise descritiva quantitativa (ADQ) sobre os outros métodos de avaliação consistem na confiança no julgamento de uma equipe composta por 10-12 julgadores treinados, no desenvolvimento de uma linguagem descritiva objetiva mais próxima à linguagem do consumidor, no desenvolvimento consensual da terminologia descritiva a ser utilizada, o que implica em maior concordância de julgamentos entre provadores, e no fato de que na ADQ os produtos são analisados com repetições por todos os julgadores, e os resultados obtidos passíveis de análise estatística (SANTANA *et al*, 2006).

5.3.1 - Aspectos gerais

O departamento de formulação farmacêutica tem como responsabilidade a seleção dos ingredientes para desenvolver formulações que proporcionem um melhor desempenho quanto ao gosto de produtos tomados por via oral. A necessidade de medicamentos mais palatáveis é particularmente importante quando a formulação é para administração oral para crianças e idosos. Vários

produtos químicos têm sido utilizados para mascarar o gosto amargo, incluindo açúcares, edulcorantes intensos e agentes aromatizantes (GUPTA *et al*, 2010).

Na área farmacêutica, há uma grande demanda por técnicas de redução do gosto amargo devido à baixa adesão dos pacientes que tomam medicamentos amargos por mais tempo. Em crianças jovens, o problema é mais grave, devido à sua sensibilidade superior a sabor, mas em muitos casos, não é possível administrar cápsulas contendo o ingrediente farmacêutico ativo. Atualmente, a velha regra "só remédio amargo é bom remédio", não é mais aceita (LEY, 2008).

A área de alimentos está muito avançada com relação à avaliação sensorial de seus produtos e por isso é usada como área de referência já que muitas de suas metodologias empregadas podem ser facilmente adaptadas para a realização da análise sensorial de medicamentos.

A qualidade sensorial de um alimento é o resultado da interação entre o alimento e o homem, que varia de pessoa para pessoa. Reconhece-se que a qualidade sensorial é função tanto dos estímulos procedentes dos alimentos como também das condições fisiológicas, psicológicas e sociológicas dos indivíduos que o avaliam (FREITAS, 2008).

5.3.2 - Estudo em equipe treinada de julgadores

Idealmente, a avaliação de sabor dos medicamentos que serão dados a pacientes pediátricos deveria ser feito em crianças. A maioria dos estudos são realizados em crianças com infecções ou voluntários saudáveis com idades entre 4 anos ou mais, e avaliam o sabor de formulações líquidas de antibióticos. A fim de evitar a fadiga do sabor e para evitar confusão nas crianças, o número de diferentes produtos a ser testado é limitado (máximo de quatro). As várias preparações são apresentadas de uma forma aleatória numa tentativa de eliminar um efeito de ordem (MATSUI, 2007).

A escala hedônica facial, permite a indicação de preferências (figura 1). Apontada por uma escala de expressões faciais, tem sido comumente empregada. Comparado com o julgamento verbal espontâneo, este método

tem a vantagem de ser um processo mais padronizado. Estudos têm demonstrado que crianças a partir dos 4 anos podem entender e usar uma escala hedônica de até 7 pontos para indicar se uma substância é agradável ao seu gosto (MATSUI, 2007; FERRARINI *et al*, 2013).

As figuras 1 e 2 mostram exemplos de escalas em diferentes trabalhos na área farmacêutica (HOLAS *et al*, 2005; FERRARINI *et al*, 2013). A figura 3 mostra o momento do investigador em entrevista com um paciente de 5 anos de idade utilizando a escala hedônica com os bonecos smile (FERRARINI *et al*, 2013). A figura 4 mostra uma curiosidade encontrada na área de alimentos com a utilização de uma escala hedônica personalizada com um famoso personagem de Maurício de Souza chamado “cebolinha” (CARDELLO, CERDEIRA & CIPRIANI, 2003).

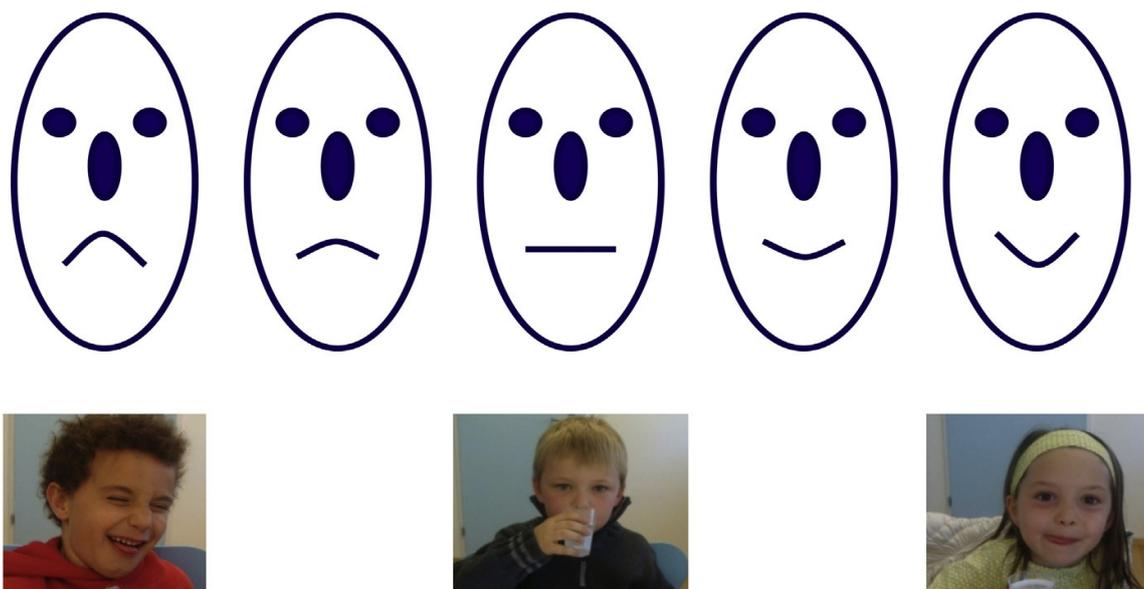


Figura 1 - Escala hedônica facial tipo smile de 5 pontos com 3 reações faciais típicas das crianças (FERRARINI *et al*, 2013).

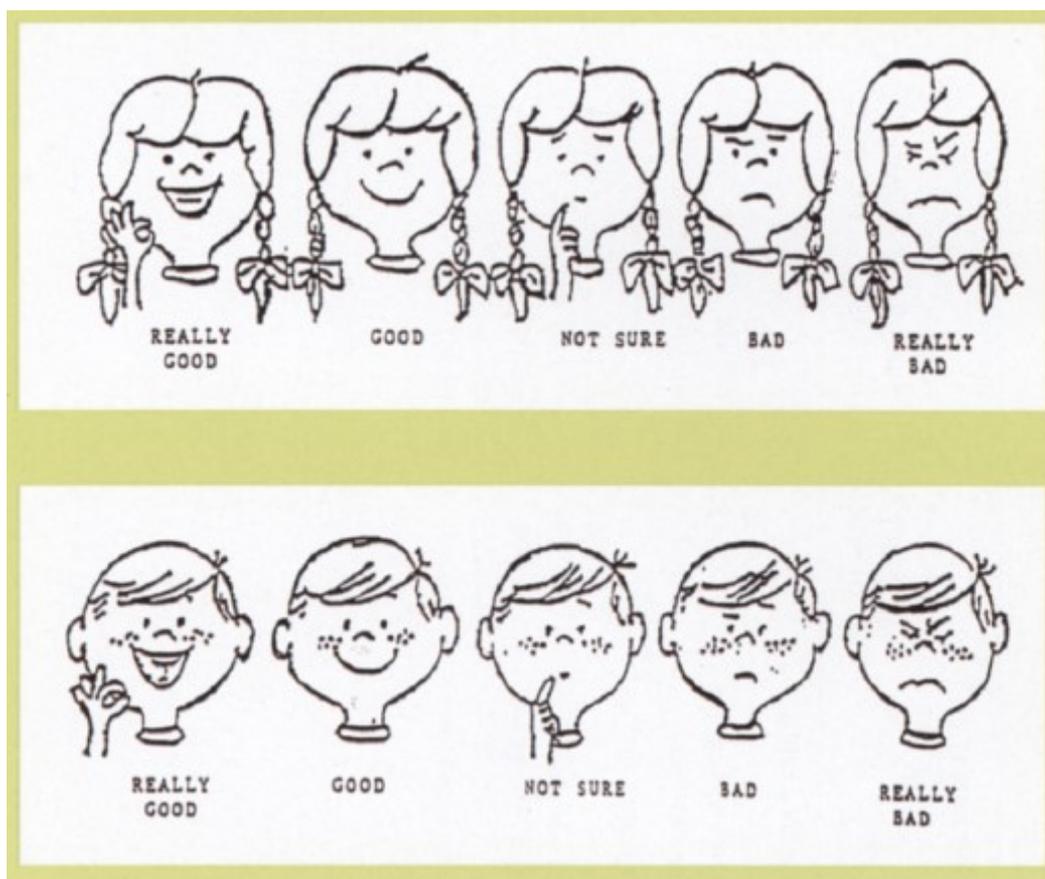


Figura 2 - Escala hedônica facial de 5 pontos personalizada para meninas e meninos (HOLAS *et al*, 2005).



Figura 3 – Teste de palatabilidade utilizando escala hedônica do tipo *smile* em criança de 5 anos de idade com o investigador (FERRARINI *et al*, 2013).

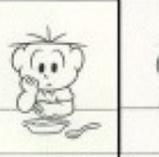
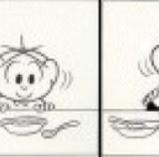
Nome: _____		Data: _____					
Amostra n ^o . _____							
• _____							
							
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Olá!				Prove a amostra e faça um "X" no quadradinho debaixo da figura que corresponda ao que você achou.		Obrigada!	
Se quiser, você pode fazer comentários: _____				_____		_____	

Figura 4 – Modelo da ficha com escala hedônica facial personalizada com personagem de Maurício de Souza (CARDELLO, CERDEIRA & CIPRIANI, 2003).

Segundo o European Medicines Agency (EMA), para projetar um estudo de palatabilidade em crianças os seguintes parâmetros listados abaixo devem ser considerados como elementos-chave (EMA, 2006):

- O teste deve ser curto, a fim de coincidir com período de atenção das crianças.
- Como as crianças são facilmente distraídas, o teste tem que ser intrinsecamente motivador e divertido de fazer.
- O procedimento deve ser tão fácil quanto possível, de modo que mesmo crianças muito jovens (por exemplo, pré-escolares) possa compreendê-lo.
- A fim de garantir uma avaliação mais confiável, prevenir confusão pelas crianças e fadiga sensorial, o número de variáveis a serem testadas deve ser limitado a um máximo de quatro.

O item mais crítico em uma avaliação sensorial é a definição do objetivo, ou seja, o que exatamente deve ser determinado. O objetivo do teste irá

determinar o tipo e a idade dos voluntários e a metodologia para delinear, conduzir e interpretar o estudo e seus resultados.

- Testes afetivos incluem os testes de aceitação e preferência. Perguntas típicas utilizadas são: "Qual amostra você prefere?", "O quanto você gosta?", e "O que você não gosta?"
- Testes analíticos requerem o uso de metodologias sensoriais objetivas com o foco em determinar as características / propriedades do item de teste, sem a definição de aceitação / medidas de preferência. Respostas a perguntas como "qual amostra é mais amarga" ou "qual amostra é diferente" são utilizadas. Métodos analíticos ajudam a definir as propriedades sensoriais da preparação farmacêutica e diferenciar entre as variantes, mas não diretamente prever quanto uma variante será apreciada. Ele é frequentemente usado como uma ferramenta técnica para apoiar estudos de desenvolvimento / otimização de produtos.
- O ranqueamento (*Ranking*) é um método muito simples que pode ser usado para a preferência ou avaliação analítica ("por favor, classificar as amostras na ordem de sua preferência pessoal" ou "por favor, colocar as amostras em ordem crescente de amargura"). A vantagem deste método é o seu procedimento simples. No entanto, os resultados do estudo podem ser tendenciosos devido a limitações de memória e atenção do testador durante o período de testes inteiro. Esta limitação pode ser mais pronunciada em função da idade dos sujeitos participantes (EMEA, 2006).

Um exemplo de ficha de aceitação foi retirado de um estudo na área de alimentos para preferência de trufas sem lactose (figura 5) (MAURÍCIO, 2010). Infelizmente nenhum exemplo de ficha de avaliação foi encontrado nos artigos voltados para a área farmacêutica

FICHA DO TESTE DE ACEITAÇÃO – TRUFA DE CHOCOLATE

Nome: _____ Sexo: ()M ()F - Idade: _____

Você está recebendo uma amostra codificada de trufa de chocolate. Prove e avalie na escala correspondente os atributos listados abaixo:

COR		
Desgostei multíssimo	_____	gostei multíssimo
AROMA DE CHOCOLATE		
Desgostei multíssimo	_____	gostei multíssimo
SABOR AMARGO		
Desgostei multíssimo	_____	gostei multíssimo
DOÇURA		
Desgostei multíssimo	_____	gostei multíssimo
MACIEZ		
Desgostei multíssimo	_____	gostei multíssimo
ACEITAÇÃO GLOBAL		
Desgostei multíssimo	_____	gostei multíssimo

Descreva o que você mais gostou e menos gostou de um modo geral da amostra:

Mais gostou

Menos gostou

INTENÇÃO DE COMPRA

Se você encontrasse essa amostra à venda você:

- () certamente compraria
 () provavelmente compraria
 () talvez comprasse / talvez não comprasse
 () possivelmente não compraria
 () certamente não compraria

Comentários: _____

Muito obrigada!

Figura 5 - Ficha de avaliação utilizada no teste de aceitação da trufa de chocolate à base de soja (MAURÍCIO, 2010).

Os resultados obtidos por este questionário foram dispostos em gráficos e analisados em notas dadas para cada item. E assim verificar a preferência e a aceitação das amostras.

Outra referência com relação a avaliação sensorial de produtos é a norma NBR 13172 (ABNT, 1994) que fixa conceitos e procedimentos para a aplicação dos testes de sensibilidade em análise sensorial, porém não são específicos para produtos farmacêuticos. São eles:

- Teste de limite: Testes nos quais séries crescentes e decrescentes de concentração são apresentados para determinação do limiar de detecção.
- Teste de estímulo constante: Testes nos quais séries crescentes ou decrescentes de concentração são testados contra um estímulo-padrão.
- Teste de diluição: Técnica que determina a maior quantidade de material teste que não pode ser detectado quando é misturado com um material-padrão.

Toscani *et al* (2000), fez um estudo com objetivo de avaliar a palatabilidade das suspensões de antimicrobianos eficazes contra a produção de beta –lactamase de bactérias em uma população pediátrica dos EUA. Segundo este estudo a palatabilidade é a chave para a adesão ao tratamento, mas, no entanto, poucos estudos avaliaram a palatabilidade das suspensões antimicrobianas em crianças. O método usado foi o duplo-cego randomizado, e o teste comparativo de gosto incluiu quatro suspensões antimicrobianas: azithromyein (sabor cereja), cefprozil (sabor chiclete), cefixima (sabor morango) e amoxicilina / clavulanato (banana aromatizado). O teste envolveu um universo amostral de 90 crianças saudáveis (5 a 9 anos de idade). Depois cada dose de ensaio antimicrobiano, o sabor foi avaliado em uma escala analógica visual (EAV) que incorpora uma escala hedônica facial dos voluntários. Os resultados usando o EAV mostraram ser a degustação da suspensão de cefixima a melhor quando comparada com azitromicina, cefprozil e amoxicilina / clavulanato.

HAMES *et al* (2008) comparou Dexametasona oral e prednisolona oral, para ver qual seria a mais palatável para as crianças que necessitam de tratamento com esteroides para asma. O teste foi realizado em crianças de 5-12 anos, que se apresentavam ao departamento de emergência pediátrica, com uma exacerbação da asma requerendo tratamento com esteroides. As crianças receberam 2.5ml de prednisolona ou dexametasona e foram convidados para marcar a sua impressão de gosto em uma escala analógica visual. Resultados: Houve diferença estatisticamente significativa entre o gosto de dexametasona e prednisolona. A dexametasona foi o esteróide preferido entre os pacientes pediátricos com asma.

Quando a pesquisa é para técnicas de mascaramento de sabor, é importante a análise sensorial para verificar se realmente ocorreu o mascaramento. Como por exemplo, a pesquisa de Shah & Mashru (2008) que teve como objetivo mascarar o sabor intensamente amargo de fosfato de primaquin (SHAH & MASHRU, 2008). Participaram do estudo vinte voluntários saudáveis, de ambos os sexos, na faixa etária de 23 - 27 anos, cada voluntário recebeu cerca de 1 ml da dispersão na boca durante 30 segundos. Depois de expectoração, o nível de amargura foi registrado. A escala numérica foi utilizada com os seguintes valores: 0 = insípido, 0,5 = muito ligeiramente amargo, 1 = ligeiramente amargo, 1,5 = ligeira a moderada amargo, 2 = moderadamente amargo, 2,5 = moderada a forte amargo, 3 = forte amargo, 3 + = muito forte. Com esta avaliação chegaram a conclusão que uma das fórmulas preparadas mascarou o sabor mais do que a outra.

5.3.3 - Estudo instrumentado

Uma alternativa possível de análise sensorial focada na análise de sabor sem o uso de humanos seria a língua eletrônica.

Recentemente, a técnica tem sido aplicada, para a avaliação quantitativa do gosto amargo de alguns medicamentos disponíveis comercialmente. (SHARMA & LEWIS, 2010).

Dispositivos analíticos de detecção de gosto, que podem detectar os gostos amargos (especialmente) têm sido desejados há muito tempo. Estudos relatam que um sensor de sabor multicanal (isto é, uma língua eletrônica ou *e-Tongue*), cujo transdutor é constituído por vários tipos de lípidos / polímero membranas com características diferentes pode ser usado para detectar o gosto. A Informação de sabor é transformada em um padrão, composto de sinais eletrônicos dos potenciais de membrana lípidica. O sensor mede a qualidade do gosto a partir de diferentes padrões de potenciais elétricos, que são obtidos por substâncias que produzem diferentes qualidades sabor. Além disso, obtêm-se padrões semelhantes para as substâncias que produzem a mesma qualidade de sabor. No entanto, esses estudos relatados foram conduzidos pelo piloto da *e-Tongue* com sensores de vida curtos, o que limita significativamente sua aplicação. Recentemente, um sistema de análise de sabor produzido por empresas privadas (A francesa Alpha M.O.S. e a japonesa Insent) tornou-se comercialmente disponível. São sensores de paladar compostos por transistores de silício com um revestimento orgânico, que regula a sensibilidade e seletividade de cada sensor individual. A vida dos sensores poderia durar um ano. (ZHENG & KEENEY, 2006; SHARMA & LEWIS, 2010).

A língua eletrônica verifica a qualidade do sabor das formulações testadas e sua intensidade em comparação tanto com os padrões estabelecidos (por exemplo, avaliação do sabor amargo utilizando cloridrato de quinino ou solução de cafeína em níveis de concentração diferentes) ou outras referências (por exemplo, a formulação contendo o composto ativo a ser testado, sem quaisquer agentes de mascaramento de degustação) (EMEA, 2006).

A metodologia pode ser aplicada a muitas formas de dosagem pediátricas. O procedimento é relativamente barato e fácil de realizar, no entanto os equipamentos são importados e com altos preços. Em adição à avaliação do sabor durante o desenvolvimento do medicamento, os sensores de sabor também seriam úteis no rastreio de novas substâncias para avaliação

do gosto amargo e o controle da estabilidade do sabor ao longo do tempo (EMEA, 2006).

As figuras 6 e 7 são exemplos dos modelos comerciais atuais de sistemas de língua eletrônica.



Figura 6 - Língua eletrônica Astree™ (ALPHA M.O.S, 2013).

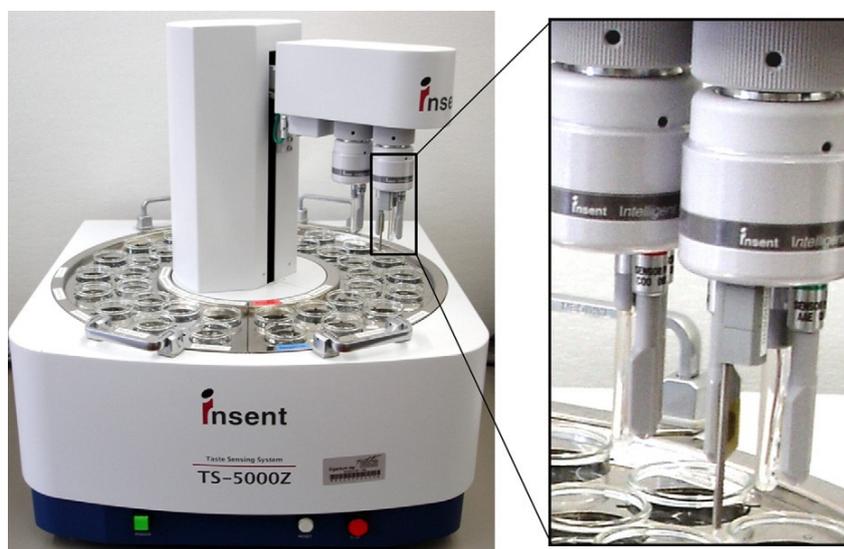


Figura 7. Sistema sensor de sabor TS-5000Z (INSENT, 2013)

Tal como a linguagem humana, a língua eletrônica efetua uma análise global (impressão digital) de um complexo dissolvido de mistura de compostos

orgânicos ou inorgânicos. A cabeça do sensor (7 sensores seletivos) mergulha na amostra líquida a ser testada. A manipulação é executada automaticamente graças ao amostrador automático. A leitura é feita em 2 minutos e, em seguida, analisado por um programa completo quimiométrico utilizando estatística multivariada (ALPHA M.O.S, 2013).

Na última década, tem havido inúmeros relatos na literatura sobre o uso da língua eletrônica para avaliar o sabor de insumos farmacêuticos ativos (IFA) e medicamentos. Esta mudança para a utilização de sensores de sabor eletrônicos em vez humanos na análise sensorial é devido ao aumento do conhecimento do perfil de segurança e potenciais efeitos adversos dos IFAs durante as fases iniciais de desenvolvimento. A língua eletrônica tem sido utilizada na indústria de alimentos, bebida e farmacêutica como a alternativa para estudos de sabor em humanos (CAMPBELL, 2012).

A língua eletrônica da Embrapa é um pouco diferente (figura 8) e foi desenvolvida no próprio Brasil pela Embrapa Instrumentação Agropecuária (São Carlos – SP), unidade da Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária, vinculada ao Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento, em parceria com a Escola Politécnica da Universidade de São Paulo, e representa um avanço no controle de qualidade para a indústria alimentícia, vinícolas, estações de tratamento de água, porém sem histórico de trabalhos com a indústria farmacêutica (EMBRAPA, 2013).



Figura 8 - Detalhe dos sensores da Língua eletrônica desenvolvida pela Embrapa Instrumentação Agropecuária de São Carlos (EMBRAPA, 2013).

Nos estudo feito por Woertz *et al* (2012) analisou-se os dois sistemas disponíveis no mercado (Astree e TS-5000Z). Ambos os sistemas de medida baseiam-se em potenciometria, mas possuem tecnologias de sensores diferentes. Portanto, estes sistemas de língua eletrônica foram comparados um com o outro no que diz respeito aos aspectos gerais como a manipulação do software, sensores, e o procedimento de medição, mas também na base de ensaios analíticos, a fim de descobrir a aplicabilidade e as limitações para uso no campo farmacêutico. Por investigação de substâncias com caráter iônico diferente, como a sacarina sódica, o acetaminofeno, o ibuprofeno, o quinino, e cafeína, demonstrou-se que para ambos os sistemas as substâncias iônicas são mais fáceis de detectar do que as neutras. Uma correlação com a avaliação do gosto humano foi aprovada por ambos os sistemas. Os resultados foram ainda mais reprodutíveis do que os de equipe treinada. Experimentos envolvendo o mascaramento de sabor por complexação do ibuprofeno e cloridrato de quinina por maltodextrina, mostraram-se eficazes e reprodutíveis por ambos os sistemas.

Já Rachid *et al* (2010) avaliou os efeitos de mascaramento de sabor de um comprimido de epinefrina sublingual com edulcorantes e / ou aromatizantes de potencial utilidade da língua eletrônica. Pode-se verificar que a incorporação de uma variedade de edulcorantes e / ou aromatizantes em um comprimido de epinefrina sublingual pode ser usada para mascarar o seu sabor amargo em até 80%. O autor ainda assim relata que tais resultados devem ser confirmados por estudos *in vivo*.

Rudnitskaya *et al* (2013) avaliou aplicação da língua eletrônica para a quantificação do sabor amargo de diferentes IFAs . O conjunto consistia em oito substâncias, tanto inorgânicas como orgânicas - azelastina, cafeína, clorexidina, nitrato de potássio, o naratriptano, o paracetamol, quinino e sumatriptano. Concluiu-se que a abordagem sugerida para a determinação de sabor amargo dos IFAs necessita de um maior desenvolvimento a partir do ponto de vista das matrizes de sensores, tipo de amostras e protocolos de medição.

6. CONCLUSÕES

Com base na revisão bibliográfica realizada observa-se que com uma formulação adequada e com um gosto agradável ao paladar pediátrico, tem-se um aumento na adesão ao tratamento. Pois o ato de tomar o medicamento se torna mais agradável ao paciente. Com isso observou-se melhoras consideráveis no tratamento.

Existe uma grande dificuldade em desenvolver medicamentos líquidos pediátricos pela dificuldade em encontrar na bibliografia adequada, dados sobre o sabor do fármaco. Em consequência disso, não se sabe se será necessário fazer uso das tecnologias de mascaramento de sabor.

Entretanto, mesmo com informações sobre o quão amargo é o fármaco e assim fazer um mascaramento, como saber se este mascaramento é o suficiente? As alternativas pesquisadas e apresentadas nesta monografia seriam a pesquisa clínica com pacientes pediátricos ou o uso da língua eletrônica.

A pesquisa clínica é mais comumente usada, e alguns autores chegam a dizer que seria o método mais indicado.

A dificuldade deste método é a acessibilidade às crianças e o método empregado para diferenciação de sabor. Nem sempre elas estão dispostas a fazer os testes ou não entendem o que deve ser feito, entre outros fatores.

A língua eletrônica é um método relativamente novo, mas desejado há muito tempo. Ela consiste em um sensor que mede a qualidade do sabor a partir de diferentes padrões de potenciais elétricos, que são obtidos por substâncias que produzem diferentes qualidades de sabor. Esta tecnologia facilita a padronização e a identificação de gosto sem a necessidade do uso de humanos, especialmente crianças, tornando acessível o método de avaliação sensorial. E podendo cada vez mais diminuir os riscos da exposição a fármacos sem prejudicar a qualidade dos produtos farmacêuticos desenvolvidos.

Tanto o método instrumentado quanto a pesquisa clínica são importantes para a avaliação do sabor do medicamento. Uma boa forma de ter essa avaliação seria o uso dos métodos concomitantemente. O método instrumentado poderia ser usado no início da pesquisa sobre o medicamento e depois de garantida a não toxicidade usar o método de equipe treinada de julgadores para a confirmação de se o sabor do medicamento é ou não agradável para os pacientes pediátricos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABNT - Associação Brasileira de Normas Técnicas. Teste de sensibilidade em análise sensorial. NBR 13172. São Paulo; 1994.

ALPHA M.O.S. *Astree e-Tongue brochure*. Disponível em: <http://www.alpha-mos.com/analytical-instruments/astree-electronic-tongue.php>. Acessado em: 15 de outubro de 2013.

BRASIL, Resolução CNS (Conselho Nacional de saúde) nº 196 de 10 de outubro de 1996. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Disponível em: http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/reso_96.htm Acessado em: 20 de outubro de 2013.

BRASIL, Resolução nº 219 de 20 de setembro de 2004. Aprova o regulamento para elaboração de dossiê para a obtenção de comunicado especial (CE) para realização de pesquisa clínica com medicamentos e produtos para a saúde. Disponível em: <http://www.diariodasleis.com.br/busca/exibelink.php?numlink=1-9-34-2004-09-20-219> Acessado em: 21 de outubro de 2013.

BRASIL, Ministério da Saúde, Conselho Nacional de Saúde, Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, Resolução Nº196/96 versão de 23 de outubro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Disponível em: http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/aquivos/resolucoes/23_out_versao_final_196_ENCEP2012.pdf Acessado em: 22 de outubro de 2013.

BRASIL, Resolução CNS (Conselho Nacional de saúde) nº 466, De 12 De Dezembro De 2012. Considerando o respeito pela dignidade humana e pela especial proteção devida aos participantes das pesquisas científicas envolvendo seres humanos em: <http://www.ims.uerj.br/downloads/cep/Reso466.pdf>. Acessado em: 05 de Novembro de 2013.

BRASIL, Norma Operacional CONEP (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa) Nº 001/2013. Dispõe sobre os procedimentos para submissão, avaliação e acompanhamento da pesquisa e de desenvolvimento envolvendo seres humanos no Brasil, http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/aquivos/CNS%20%20Norma%20Operacional%20001%20-%20conep%20finalizada%2030-09.pdf.

Acessado em: 05 de Novembro de 2013.

BROOME, M. E. **Integrative literature reviews in the development of concepts**. In: ROGERS, B. L.; KNALF, K.A. Concept development in nursing: foundations, techniques and applications. Philadelphia: W. B. Saunders, 1993. Cap.12, p. 193-215.

CAMPBELL, G.A.; CHARLES, J.A.; ROBERTS-SKILTON, K.; TSUNDUPALLI, M.; OH, C.K.; WEINECKE, A.; WAGNER, R.; FRANZ, D. Evaluating the taste masking effectiveness of various flavors in a stable formulated pediatric suspension and solution using the Astree™ electronic tongue. **Powder Technology** 224, 109–123, 2012.

CARDELLO, H.M.A.B; CERDEIRA, K.; CIPRIANI, D. Flocos de milho açucarados de diferentes sabores: comparação na aceitação entre equips de consumidores adultos e crianças. **Alimentos e Nutrição Araraquara** 14 (1), 103-108, 2003.

CHIAPPETTA, D.A.; CARCABOSO, A.M.; BREGNI, C.; RUBIO, M.; BRAMUGLIA, G.; SOSNIK, A. Indinavir-Loaded pH-Sensitive Microparticles for Taste Masking: Toward Extemporaneous Pediatric Anti-HIV/AIDS Liquid Formulations with Improved Patient Compliance. **American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS) PharmSciTech**, 10 (1), 1-6, 2009.

CRAM, A.; BREITKREUTZ, J.; DESSET-BRÈTHE, S.; NUNN, T.; TULEU, C. Challenges of developing palatable oral paediatric formulations. **International Journal of Pharmaceutics** 365, 1–3, 2009.

ELMAN, I, SOARES, N.S., SILVA, M.E.M.P. Análise da sensibilidade do gosto *umami* em crianças com câncer. **Revista Brasileira de Cancerologia** 56(2), 237-242, 2010.

EMBRAPA – Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária - Embrapa Instrumentação Agropecuária. Língua eletrônica. Disponível em: <http://www.cnpdia.embrapa.br/produtos/lingua.html> . Acessado em: 15 de outubro de 2013.

EMA - European Medicines Agency , CHMP - Committee for Medicinal Products for Human Use, PDCO - Paediatric Committee. Guideline on Pharmaceutical Development of Medicines for Paediatric Use, 2013.

EMA - European Medicines Agency. Reflection Paper: Formulations Of Choice For The Paediatric Population. Londres, Julho, 2006.

FERRARINI, A.; BIANCHETTI, A.A; FOSSALI, E.F.; FARÉ, P.B.; SIMONETTI, G.D.; LAVA, S.A.G.; BIANCHETTI, M.G. What can we do to make antihypertensive medications taste better for children? **International Journal of Pharmaceutics**, *in press*, 2013.

FERREIRA, A.O. **Guia Prático da Farmácia Magistral**. 3ª Edição. São Paulo, Pharmabooks, volume 1, 2008.

FREITAS, M.Q. Análise Sensorial de Alimentos, minicurso no III Simpósio de Controle de Qualidade do Pescado, Departamento de Tecnologia dos Alimentos Faculdade de Veterinária Universidade Federal Fluminense, Niterói-RJ, junho, 2008.

GIACOIA, G.P.; TAYLOR-ZAPATA, P.; MATTISON, D. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Pediatric Formulation Initiative: Selected Reports from Working Groups. **Clinical Therapeutics** 30 (11), 2097 – 2101, 2008.

GIACOIA, G.P.; TAYLOR-ZAPATA, P.; ZAJICEK, A. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Pediatrics

Formulation Initiative: Proceedings from the Second Workshop on Pediatric Formulations. **Clinical Therapeutics** 34(11S), S1-S10, 2012.

GIL, A. C., **Como elaborar projetos de pesquisa**, 4ª Ed., São Paulo, Atlas, 2002.

GUPTA, H.; SHARMA, A.; KUMAR, S.; ROY, S.K. E-Tongue: A Tool for Taste Evaluation. **Recent Patents on Drug Delivery & Formulation** 4, 82-89, 2010.

HAMES, H.; SEABROOK, J.A.; MATSUI, D.; RIEDER, M.J.; JOUBERT, G.I. A palatability study of a flavored dexamethasone preparation versus prednisolone liquid in children with asthma exacerbation in a pediatric emergency department. **Canadian Journal of Clinical Pharmacology** 15 (1) 95e - 98e, 2008.

HOLAS, C.; CHIU, Y.L.; NOTARIO, G.; KAPRAL, D. A Pooled Analysis of Seven Randomized Crossover Studies of the Palatability of Cefdinir Oral Suspension Versus Amoxicillin/Clavulanate Potassium, Cefprozil, Azithromycin, and Amoxicillin in Children Aged 4 to 8 Years. **Clinical Therapeutics** 27(12), 1950-1960, 2005.

INSENT. *Taste sensing system TS-5000z brochure*. Disponível em: http://www.insent.co.jp/en/products/TS5000Z_web_E_0512.pdf. Acessado em: 16 de outubro de 2013.

LEY, J. P. Masking Bitter Taste by Molecules. **Chemosensory Perception** 1, 58–77, 2008.

LORENZ, J. K.; REOB, J.P.; HENDL, O.; WORTHINGTOND, J.H.; PETROSSIAN, V.D. Evaluation of a taste sensor instrument (electronic tongue) for use in formulation development. **International Journal of Pharmaceutics** 367, 65–72, 2009.

MATSUI, D. Assessing the palatability of medications in children, **Paediatric and Perinatal Drug Therapy** 8 (2), 55-60, 2007.

MAURÍCIO, A.A.; TRENTINALHA, A.S. Elaboração e análise sensorial de trufa isenta de lactose. **Acta Scientiarum. Health Sciences Maringá** 32(1), 85-91, 2010.

MENNELLA, J.A.; BEAUCHAMP, G.K. Optimizing Oral Medications for Children. **Clinical Therapeutics** 30 (11), 2120 – 2132, 2008.

PETRONI, M. F. Formas farmacêuticas em Pediatria: um Desafio. **Fármacos e medicamentos** 66, 38- 41, 2011.

RACHID, O.; SIMONS, F.E.R.; RAWAS-QALAJI, M.; SIMONS, K.J. An Electronic Tongue: Evaluation of the Masking Efficacy of Sweetening and/or Flavoring Agents on the Bitter Taste of Epinephrine. **American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS) PharmSciTech** 11(2), 550–557, 2010.

RAYMOND, A.S.; BRASSEUR, D. Development of medicines for children in Europe: ethical implications **Paediatric Respiratory Reviews** 6, 45–51, 2005.

RUDNITSKAYA, A.; KIRSANOV, D.; BLINOVA, Y.; LEGIN, E.; SELEZNEV, B. Assessment of bitter taste of pharmaceuticals with multisensory system employing 3 way PLS regression. **Analytica Chimica Acta** 770, 45– 52, 2013.

SALUNKE, S.; HEMPENSTALL, J.; KENDALL, R.; ROGER, B.; MROZ, C.; NUNN, T.; TULEU, C. European Paediatric Formulation Initiative's (EuPFI) 2nd conference commentary—Formulating better medicines for children. **International Journal of Pharmaceutics** 419, 235– 239, 2011.

SALUNKE, S.; TULEU, C. Formulating better medicines for children – Setting the pace for the future. **International Journal of Pharmaceutics**, *in press* , 2013.

SANTANA, L.R.R.; SANTOS, L.C.S.; NATALICIO, M.A.; MONDRAGON-BERNAL, O.L.; ELIAS, E.M.; SILVA, C.B.; ZEPKA, L.Q.; MARTINS, I.S.L.; VERNAZA, M.G.; CASTILLO-PIZARRO, C.; BOLINI, H.M.A. Perfil Sensorial de logurte Light, Sabor Pêssego. **Ciência e Tecnologia de Alimentos** 26(3), 619-625, 2006.7

SBMF, Sociedade Brasileira de Medicina Farmacêutica. A urgente necessidade de estudos clínicos em pediatria, maio, 2010.

SCHIFFMAN, S.S. Filosofia do Paladar, **Anais Nestlé** 57, 1-11, 1999.

SCHWARTZ, R. H. Enhancing Children's Satisfaction with Antibiotic Therapy: A Taste Study of Several Antibiotic Suspensions. **Current Therapeutic Research** 61 (8), 570-581, 2000.

SHAH. P. P.; MASHRU, R.C. Formulation and Evaluation of Taste Masked Oral Reconstitutable Suspension of Primaquine Phosphate. **American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS) PharmSciTech**, 9(3), 1025-1030, 2008.

SHARMA, S.; LEWIS, S. Taste Masking Technologies: A Review. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences** 2 (2). 6-13, 2010.

SOUZA, S.P.S.; COSTA, N.M. **Medicações e diluições em neonatologia e pediatria**. PROENF - Programas de atualização em enfermagem saúde da criança e do adolescente ciclo 1, módulo 2, Porto Alegre , Artmed, 2006, p. 136.

SOYAMA, P. Pesquisas clínicas com crianças causam impasses éticos. **Revista Eletrônica De Jornalismo Científico**. 10/12/2005.

STANDING, J.F.; TULEU, C. Paediatric formulations—Getting to the heart of the problem. **International Journal of Pharmaceutics** 300, 56–66, 2005.

SUTHAR, A. M.; PATEL, M. M. Formulation and evaluation of taste masked suspension of metronidazole. **International Journal of Applied Pharmaceutics** 3 (1), 16-19, 2011.

THI, T. H. H.; MOREL, S.; AYOUNI, F.; FLAMENT, M.P. Development and evaluation of taste-masked drug for paediatric medicines – Application to acetaminophen. **International Journal of Pharmaceutics** 434, 235– 242, 2012.

TOSCANI, M.; DREHPBL, M.; FREED, J.; STOOL, S. A Multicenter, Randomized, Comparative Assessment in Healthy Pediatric Volunteers of the Palatability of Oral Antibiotics Effective in the Therapy of Otitis Media. **Current Therapeutic Research** 61(5), 278- 285, 2000.

TULEU, C. Formulating better medicines for children– Still paving the road. **International Journal of Pharmaceutics** 435, 99–100, 2012.

WAGH, V.D.; GHADLINGE, S.V. Taste Masking Methods and Techniques in Oral Pharmaceuticals: Current Perspectives. **Journal of Pharmacy Research** 2(6),1049-1054, 2009.

WALSH, J.; MILLS, S. Formulating Better Medicines for Children: 4th European Paediatric Formulation Initiative Conference. **Therapeutic Delivery** 4(1), 21–25, 2013.

WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. **Journal of Advanced Nursing, Oregon** 52 (5), 546-553, 2005.

WINZENBURG. G; DESSET-BRÈTHES. S. Industry perspective on palatability testing in children - Two case studies. **International Journal of Pharmaceutics** 435, 131–151, 2012.

WOERTZ, K.; TISSEN, C.; KLEINEBUDDE,P.; BREITKREUTZ, J. A comparative study on two electronic tongues formulation development. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis** 55, 272–281, 2011.

ZHENG, J. Y.; KEENEY, M.P. Taste masking analysis in pharmaceutical formulation development using an electronic tongue. **International Journal of Pharmaceutics** 310, 118–124, 2006.