

Alidianne Fábria Cabral Xavier*
Alessandro Leite Cavalcanti**
Mariana da Costa Oliveira**
Fernando Fernandes Vieira***

RESUMO

A caracterização química de formulações pediátricas, comercializadas no município de Campina Grande-PB foi alvo de investigação no presente estudo, visto que sabidamente há em sua composição ingredientes inativos que os tornam potencialmente prejudiciais aos tecidos dentais. Assim, avaliou-se *in vitro* o pH endógeno, o °Brix e o teor de açúcares totais de antibióticos líquidos de uso infantil. A amostra foi constituída por sete medicamentos: Benectrin, Cefalexina, Pen-Ve-Oral, Amoxicilina, Neo-ampicilin, Azitrolab e Eritromed. As medidas do pH foram mensuradas por potenciometria. Para o °Brix empregou-se a refratometria e a análise do teor de açúcares totais foi feita através do método Lane-Enyon (Fehling). Os testes foram realizados em triplicata, sendo obtidas as médias (desvio-padrão) através do Microsoft Office Excel 2010. Os valores médios do pH variaram de 4,79 (Eritromed) a 9,21 (Neo-ampicilin). Em relação ao °Brix, a média percentual de maior valor foi atribuída ao Azitrolab (66,91%). No que se refere ao conteúdo de açúcar o Pen-Ve-Oral apresentou a maior concentração (44,14%) de sacarose. Conclui-se que apesar de poucos medicamentos apresentarem baixo pH endógeno, a maioria possui elevado percentual de açúcares totais, sendo, portanto, fator de risco para o desenvolvimento da cárie dentária.

Palavras-chave: Odontopediatria. Análise físicoquímica. Agentes antibacterianos.

1 INTRODUÇÃO

Os medicamentos são substâncias imprescindíveis à melhoria do bem-estar físico e mental das pessoas, devendo ser utilizados apenas quando houver uma indicação estrita e precisa, segundo critérios científicos (MARQUEZAN et al., 2007).

Na formulação de preparações farmacêuticas destacam-se as substâncias ativas, as quais são responsáveis pela ação farmacológica e, por conseguinte, de fundamental importância para a melhoria ou manutenção do estado de saúde (BABU; RAI; HEDGE, 2008), mas por outro lado os denominados constituintes inativos ou excipientes, aqueles destituídos de poder terapêutico, incluídos para assegurar a estabilidade e as propriedades físico-químicas e organolépticas dos produtos (OLIVEIRA; STORPIRTIS, 1999) podem representar um risco para o desenvolvimento da cárie e erosão dentária (PASSOS et al., 2010).

Por causa do gosto amargo da maior parte dos medicamentos, edulcorantes, como o açúcar, têm sido acrescentados à composição de antibióticos e outros fármacos para deixá-los com uma maior palatabilidade (PERES et al., 2005; PIERRO et al., 2005), tornando-

-os mais próximos do ideal, uma vez que um medicamento de uso pediátrico deve ser eficaz, econômica, bem tolerada e palatável (PAWAR; KUMAR, 2002).

O conteúdo de açúcar acrescido fornece propriedades funcionais almejavéis, a sacarose, especificamente, tem baixo custo (o que influencia no valor final do produto), não deixa gosto residual e pode agir como conservante/antioxidante e solvente. Além disso, melhora a viscosidade dos medicamentos líquidos e é facilmente processada em diferentes tamanhos de partículas química e fisicamente estáveis (SILVA; SANTOS, 1994).

No entanto, essa adição, principalmente em medicamentos de uso crônico pode estar contribuindo para o crescimento da suscetibilidade às lesões de cárie (PERES et al., 2005; SEBASTIAN; CIANCIO, 2004). Nessa perspectiva, diversos estudos analisaram a concentração de açúcar (NEVES et al., 2010; PASSOS et al., 2010; PERES et al., 2005; PIERRO et al., 2005; SOUSA et al., 2010; SUNITHA et al., 2009) sendo

* Universidade Estadual da Paraíba, Departamento de Odontologia, bolsista CAPES - Campina Grande, PB. E-mail: alidianne.fabria@gmail.com

** Universidade Estadual da Paraíba, Departamento de Odontologia - Campina Grande, PB.

*** Universidade Estadual da Paraíba, Departamento de Engenharia Sanitária e Ambiental - Campina Grande, PB.

constatada uma variabilidade de 3,7% (PIERRO et al., 2005) a 77,0% (SUNITHA et al., 2009).

A classe medicamentosa dos antibióticos tem sido alvo de investigação em pesquisas laboratoriais conduzidas em âmbito nacional (MARQUEZAN et al., 2006; NEIVA et al., 2001; PASSOS; FREITAS; SAMPAIO, 2011; PASSOS et al., 2010) cujo foco da análise foi a mensuração do pH, teor de fluoretos e de sacarose, bem como análise das informações presentes nas bulas.

Assim, face ao reduzido número de estudos e às diferenças metodológicas identificadas, o objetivo desse estudo foi reunir informações acerca dos antibióticos mais comumente prescritos na cidade de Campina Grande-PB, em caráter comparativo (pH e teor de açúcar) e de complementaridade (titrabilidade ácida e °Brix) dos achados anteriores.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um estudo experimental *in vitro*, utilizando-se uma abordagem indutiva e observação direta em laboratório. A amostra foi constituída por sete medicamentos antimicrobianos líquidos de uso infantil: Benectrin, Cefalexina, Pen-Ve-Oral, Amoxicilina, Neo-ampicilin, Azitrolab e Eritromed (Tabela 1). Os dados foram coletados por um único pesquisador, os testes foram realizados em triplicata e o registro dos dados efetuados em ficha específica. As médias

TABELA 1

Distribuição dos antibióticos de acordo com o nome comercial, o princípio ativo e o laboratório

Nome comercial	Princípio ativo	Laboratório
Benectrin	Sulfametoxanol + Trimetoprima	Germel farmacêutica Ltda
Cefalexina	Cefalexina	EMS S/A
Pen-ve-Oral	Fenoximetilpenicilina Potássica	Eurofarma Laboratórios Ltda
Amoxicilina	Amoxicilina	Medley Ind. Farm. Ltda
Neo Ampicilin	Ampicilina	Laboratório Neo Química Com. e Ind. Ltda
Azitrolab	Azitromicina	Multilab Ind. e Com. de Prod. Farm. Ltda.
Eritromed	Estolato de Eritromicina	Medquímica Ind. Farm. Ltda

Fonte — Os autores (2011).

e os desvios-padrão (DP) foram obtidos através do Microsoft Office Excel 2010.

2.1 Determinação do potencial hidrogênio (pH)

O pH representa o grau de concentração de íons hidrogênio de uma solução, sendo o meio neutro representado por um valor igual a sete, o ácido, entre zero e sete e o básico, entre sete e quatorze (CREPALDI et al., 2010). A mensuração do pH foi feita em temperatura ambiente (20°), através da utilização do potenciômetro Tecnal pH Meter TEC-2® (Tecnal, São Paulo, Brasil), o qual apresenta uma acurácia de 0,1. O instrumento foi calibrado de acordo com as instruções do fabricante por meio do uso de substâncias com pH igual a 2,25 e 7,10. A quantidade de 10 ml de cada produto foi colocada em um Becker, seguindo-se da imersão do eletrodo e subsequente leitura e registro dos valores obtidos (CAVALCANTI et al., 2008).

2.2 Mensuração do °Brix

A escala Brix (°Br) é uma escala numérica que mede a quantidade de sólidos solúveis em uma solução de sacarose. Em muitos casos, todo o soluto dissolvido é o açúcar (BALL, 2006). A determinação do teor desses sólidos foi feita por refratometria, utilizando-se o refratômetro de Abbé (PZO-RL1, Warszawa, Poland). O aparelho foi previamente calibrado a temperatura ambiente através do uso de água destilada (índice de refração=1,333 e 0 °Brix a 20°C) (CAVALCANTI, 2008).

2.3 Determinação do teor de açúcares totais

O teor de açúcares totais existente na amostra foi investigado através do método Lane-Enyon (Fehling), no qual os açúcares com grupamento livre, quando aquecidos em solução alcalina, transformam-se facilmente em enedióis, que são substâncias que sofrem ação de agentes oxidantes. O ponto final da reação é indicado pelo azul de metileno, que é reduzido a sua forma incolor por pequeno excesso de açúcar redutor (ASSOCIATION OF OFFICIAL ANALYTICAL CHEMISTS, 1984). Colocou-se 25 ml da amostra juntamente com um volume de 5 ml de ácido clorídrico em banho-maria por 10 minutos, em seguida neutralizou-se a solução, realizando o processo de titulação na presença da solução de Fehling. O volume gasto da solução foi calculado conforme descrito a seguir.

$$\text{Açúcares totais (\%)} = \frac{\text{Feq} \times \text{Diluição} \times 100}{V_{\text{titulação}}}$$

Onde: Feq = Fator de correção de normalidade; V titulação = volume do filtrado.

3 RESULTADOS

No tocante ao pH endógeno, verificou-se que a média obtida foi de 6,62 (\pm 0,31), dois dos medicamentos analisados (27,6%) apresentaram pH abaixo do considerado crítico para o esmalte dental (5,5), sendo obtido um valor de 4,79 para o Eritromed e 5,37 para a Cefalexina. A análise do oBrix revelou que

a maioria dos antibióticos (85,7%) apresentou valores superiores a 20%. Dos antibióticos testados, não foi possível detectar o conteúdo de açúcar nas formulações do Neo-ampicilin e do Eritromed, nesta mesma análise o Pen-Ve-Oral apresentou um teor de sacarose de 44,14% (Tabela 2).

TABELA 2
Distribuição dos antibióticos segundo seus valores médios (DP) de pH, °Brix e açúcares totais

Antibiótico	pH		oBrix		Açúcar	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP
Benectrin	5,91	0,33	5,91%	0,14	19,36%	3,37
Cefalexina	5,37	0,34	62,12%	0,14	31,00%	3,93
Pen-Ve-Oral	5,75	0,17	65,66%	0,57	44,14%	7,46
Amoxicilina	6,37	0,03	34,75%	0,25	40,10%	3,63
Neo-ampicilin	9,21	0,98	46,00%	0,25	-	-
Azitrolab	8,94	0,30	66,91%	1,18	31,11%	4,43
Eritromed	4,79	0,05	20,08%	0,14	-	-

Fonte — Os autores (2011).

4 DISCUSSÃO

Na presente investigação a média de pH identificada foi de 6,62, esse valor encontra-se superior ao observado por Neiva e outros (2001), cuja média dos antibióticos estudados foi de 5,5 e, em contrapartida, assemelha-se à média de 6,39 identificada por Marquezan e outros (2006) e a de 6,85 verificada por Passos e outros (2010). Os dados sobrevividos do estudo em questão demonstraram que os antibióticos analisados apresentam uma média de pH acima do considerado crítico para dissolução do esmalte dentário (5,5), ratificando estudos realizados recentemente (PASSOS et al., 2010; SUNITHA et al., 2009).

No entanto, por mais que os valores médios de pH observados nesse e nos demais estudos mencionados acima, sejam superior a 5,5, deve-se ressaltar que todos os fármacos apresentaram médias inferiores a 7,0, e, por-

tanto, são ácidos. É bem verdade que a análise individual de cada medicamento considerado nesta investigação mostra resultados que variam de levemente ácido (\geq 6,5) a moderadamente ácido (\geq 4,5), fato que possivelmente deve favorecer a ocorrência do processo de desmineralização.

Assim, embora os antibióticos sejam geralmente utilizados por períodos curtos que variam de cinco a 14 dias, com apenas dez dias de utilização, desde que o paciente negligencie a higiene bucal, por si só o antibiótico pode ser capaz de promover a desmineralização do esmalte. Além disso, a utilização de um antibiótico indiretamente reflete o fato de que a criança encontra-se em uma situação de saúde não perfeita, e conseqüentemente, outras condições como alimentação e hábitos de higiene, geralmente também estão alteradas (HEBLING; TEIXEIRA; PIZZOLITTO, 2002).

No estudo conduzido por Menezes e outros (2010), verificou-se que a necessidade de crianças usar substâncias medicamentosas regularmente foi alta (51,4%). Entre estas, os antibióticos se destacaram com um percentual de 45,6%, ao passo que no estudo de Neves, Pierro e Maia (2007), os antibióticos foram usados com uma frequência superior (88,4%). É preocupante o fato de os antibióticos serem prescritos preponderantemente, posto que essa classe terapêutica junto com a dos antitussígenos constituem aquelas que comumente apresentam açúcar em sua composição (MACKIE; WORTHINGTON; HOBSON, 1992), assim quanto maior o número de ingestões diárias de um medicamento adoçado, maior o número de desafios cariogênicos (MARQUEZAN et al., 2007).

Nesse sentido, um achado que merece destaque nessa pesquisa é o fato dos medicamentos apresentarem elevado teor de açúcar, sendo o Pen-ve-oral e a Amoxicilina os fármacos com maior percentual, 44,14% e 40,10% respectivamente. Ressalta-se que a metodologia empregada não permitiu a identificação do conteúdo de açúcares totais das formulações de Neo-ampicilim e Eritromed. Conforme descrito por Sousa e outros (2010) uma das possíveis hipóteses para a não obtenção do percentual de sacarose é que os princípios ativos dos fármacos possivelmente interferiram na redução dos açúcares.

Diante do elevado conteúdo de sacarose presente nas amostras estudadas e considerando-se que o teor necessário para formar o biofilme cariogênico é de 5% (AIRES et al., 2006), pode-se argumentar que quase todas os medicamentos adoçados têm o potencial para oferecer condições satisfatórias para a produção de polissacarídeos extracelulares, os quais poderiam

ocasionar o estabelecimento de lesões de cárie dental (DUARTE et al., 2008).

Adicionalmente, por meio da análise do teor de sólidos solúveis foi verificado que 42,8% dos medicamentos apresentaram um °Brix superior aos 60,0%. Como, em muitos casos, todo o soluto dissolvido é o açúcar (BALL, 2006), torna-se ainda mais evidente que esses fármacos possuem um alto potencial cariogênico.

A cariogenicidade medida por meio da análise do °Brix também foi feita na determinação das características físico-químicas de outras classe terapêuticas, como antitussígenos (CAVALCANTI et al., 2008) e anti-histamínicos (SOUSA et al., 2010), sendo a variação dos valores semelhante a observada nesse estudo.

A constatação de que os antibióticos líquidos de uso infantil representam um fator de risco para a cárie dentária remete ao entendimento de que se faz necessária cautela na prescrição desses fármacos. Sobretudo, é imprescindível a orientação quanto ao momento oportuno de administração e a necessidade de adoção de medidas de higienização bucal.

Face ao exposto, embora o fator limitante desta investigação científica seja o fato de que apenas sete medicamentos foram submetidos à análise laboratorial, foi possível reunir e agregar informações à literatura atual sobre o perfil físico-químico dos fármacos antimicrobianos prescritos ao público infantil.

5 CONCLUSÃO

Apesar de poucos medicamentos apresentarem baixo pH endógeno, a maioria possui elevado percentual de açúcares totais, sendo, portanto, fator de risco para o desenvolvimento da cárie dentária.

Physicochemical characterization of pediatric liquid oral antibiotics

ABSTRACT

The chemical characterization of pediatric formulations, marketed in Campina Grande -PB, was the target of investigation in this study, since its composition is known to be inactive ingredients that make them potentially harmful to dental tissues. This study evaluated in vitro the endogenous pH, total soluble solids content - TSSC (°Brix) and total sugar content of pediatric liquid oral antibiotics. The sample was composed by 7 pediatric liquid medicines: Benectrin, Cephalexin, Pen-Ve-Oral, Amoxicillin, Neo-ampicillin, Azitrolab and Eritromed. The endogenous pH was evaluated by potentiometry, TSSC readings were performed by °Brix refractometry and the total sugar content was determined according to the Lane-Elyon (Fehling) method. The experiments were performed in triplicate and the means and standard deviations were calculated using the Excel 2010 software. The mean endogenous pH values ranged from 4.79 (Eritromed) to 9.21 (Neo-ampicillin). Regarding °Brix, Azitrolab (66.91%) and Benectrin (5.91%) had the highest and the lowest percent means. The analysis of total sugar content revealed that Pen-Ve-Oral presented the highest concentration (44.14%) of sucrose. It may be concluded that although only few medicines presented low endogenous pH, most of them presented a high total sugar content, which is a risk factor for the development of dental caries.

Keywords: Pediatric dentistry. Drug utilization. Anti-bacterial agents.

REFERÊNCIAS

- AIRES, C. P. et al. Effect of sucrose concentration on dental biofilm formed in situ and on enamel demineralization. **Caries Research**, Basel, v. 40, no. 1, p. 28-32, 2006.
- ASSOCIATION OF OFFICIAL ANALYTICAL CHEMISTS. **Official Methods of Analysis**. 14th ed. Arlington, 1984.
- BABU, K. L.; RAI, K.; HEDGE, A. M. Pediatric liquid medicaments: do they erode the teeth surface: an in vitro study: part I. **Journal of Clinical Pediatric Dentistry**, Birmingham, v. 32, no. 3, p. 189-194, 2008.
- BALL, D. W. Concentration scales for sugar solutions. **Journal of Chemical Education**, Tucson, v. 83, no. 10, p. 1489-1491, Oct. 2006.
- CAVALCANTI, A. L. et al. pH, titratable acidity and total soluble solid content of pediatric antitussive medicines. **Acta Stomatologica Croatica**, Zagreb, v. 42, no. 2, p. 164-170, June 2008.
- CRESPALDI, R. M. C. et al. Potencial hidrogeniônico de antimicrobianos, segundo os fatores temperatura e luminosidade. **Revista Latino-America de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 18, n. 2, p. 146-154, mar./abr. 2010.
- DUARTE, S., et al. Influences of starch and sucrose on streptococcus mutans biofilms. **Oral Microbiology and Immunology**, Copenhagen, v. 23, no. 3, p. 206-212, June 2008.
- HEBLING, J.; TEIXEIRA, H. M.; PIZZOLITO, A. C. Potencial cariogênico de medicamentos infantis. **Revista Odontológica do Brasil Central**, Goiânia, v. 11, n. 31, p. 35-39, jun. 2002.
- MACKIE, I. C.; WORTHINGTON, H. V.; HOBSON, P. Paediatric sugar free medicines: stock and recommendations. **Pharmacy Journal**, London, v. 248, no. 6686, p. 621-622, 1992.
- MARQUEZAN, M. et al. Avaliação do potencial cariogênico de medicamentos pediátricos. **Revista Saúde**, Santa Maria, v. 32, n. 1, p. 4-9, 2006.
- MARQUEZAN, M. et al. Medicamentos utilizados por pacientes odontopediátricos e seu potencial cariogênico. **RPG-Revista de Pós-Graduação**, São Paulo, v. 13, n. 4, p. 334-339, out./dez. 2007.
- MENEZES, V. A. et al. Pediatric medicines and their relationship to dental caries. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, São Paulo, v. 46, n. 1, p. 157-164, jan./mar. 2010.
- NEIVA, A. et al. Análise in vitro da concentração de sacarose e pH de antibacterianos de uso pediátrico. **Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada**, João Pessoa, v. 1, n. 1, p. 9-16, jan./abr. 2001.
- NEVES, B. G. et al. Are paediatric medicines risk factors for dental caries and dental erosion? **Community Dental Health**, London, v. 27, no. 1, p. 46-51, Mar. 2010.
- NEVES, B. G.; PIERRO, V. S. S.; MAIA, L. C. Percepções e atitudes de responsáveis por crianças frente ao uso de medicamentos infantis e sua relação com cárie e erosão dentária. **Ciência & Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 12, n. 5, p. 1295-1300, set./out. 2007.
- OLIVEIRA, P. G.; STORPIRTIS, S. Toxicidade de excipientes: carência de informação nas bulas de medicamentos disponíveis no mercado brasileiro. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 35, p. 71, 1999. Suplemento 1.
- PASSOS, I. A.; FREITAS, C. H. S. M.; SAMPAIO, F. C. Fluoride concentration and pH of pediatric medicines regularly and long-term used by children. **Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal**, Valencia, v. 16, no. 3, p. 459-462, May 2011.
- PASSOS, I. A. et al. Sucrose concentration and pH in liquid oral pediatric medicines of long-term use for children. **Revista Panamericana de Salud Pública**, Washington, D.C., v. 27, no. 2, p. 132-137, Feb. 2010.
- PAWAR, S.; KUMAR, A. Issues in the formulation of drugs for oral use in children. **Pediatric Drugs**, Pennsylvania, v. 4, no. 6, p. 371-379, 2002.
- PERES, K. G. et al. Sugar content in liquid oral medicines for children. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 39, n. 3, p. 486-489, jun. 2005.
- PIERRO, V. S. S. et al. Free sugar concentration and pH of pediatric medicines in Brazil. **Community Dental Health**, London, v. 22, no. 3, p. 180-183, Sept. 2005.
- SEBASTIAN, G.; CIANCIO, D. D. S. Medications' impact on oral health. **The Journal of the American Dental Association**, Chicago, v. 135, no. 10, p. 1440-1448, Oct. 2004.
- SILVA, S. M. B.; SANTOS, C. F. Medicamentos pediátricos e risco de cárie: uma revisão. **Rev Fac Odontol Bauru**, Bauru, v. 2, n. 4, p. 15-21, out./dez. 1994.
- SOUSA, R. I. M. et al. Potencial erosivo e cariogênico de anti-histamínicos de uso infantil. **Revista da Faculdade de Odontologia de Passo Fundo**, Passo Fundo, v. 15, n. 3, p. 255-260, set./dez. 2010.
- SUNITHA, S. et al. An analysis of concentration of sucrose, endogenous pH, and alteration in the plaque pH on consumption of commonly used liquid pediatric medicines. **Journal of the Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry, Chandigarh**, v. 27, no. 1, p. 44-48, Jan./Mar. 2009.

Enviado em 31/08/2011

Aprovado em 25/11/2011