

INVESTIGAÇÕES MICROFLUIDOSCÓPICAS SOBRE PREPARAÇÕES OFTÁLMICAS (1)

por

ARIOSTO BÜLLER SOUTO
Diretor do Instituto "Adolfo Lutz"

MOACYR E. ÁLVARO
Professor Catedrático da Escola Paulista de Medicina

JARBAS AUGUSTO VIEGAS
Médico do Instituto "Adolfo Lutz"

INTRODUÇÃO

Os resultados do presente trabalho, sob o ponto de vista clínico, são de grande valor para a oftalmologia em nosso meio. Acurados estudos foram realizados sobre as condições dos colírios encontrados à venda em nossas farmácias, chegando-se a conclusões fadadas a despertar atenção entre os médicos que exercem a oftalmologia.

É indiscutível que a existência, nos colírios, dos microcristais com arestas cortantes irá, fatalmente, produzir fenômenos inflamatórios na conjuntiva e na córnea dos pacientes que os empregarem. Possivelmente muitos casos de aparente intolerância por determinada droga não decorrem, propriamente, do elemento químico e sim de intolerância física produzida pelos cristais cuja presença provocam pequenas erosões no epitélio e excitam as terminações nervosas da conjuntiva e principalmente da córnea.

É de esperar que os fabricantes de produtos farmacêuticos tomem em devida conta os achados constantes neste trabalho e diligenciem para que os colírios por eles preparados venham, de futuro, escoimados desses defeitos. Seria útil que os médicos oftalmologistas fossem alertados, em lista confidencial, sobre quais os colírios onde foram encontrados esses agentes irritantes, evitando destarte que os pacientes viessem a sofrer as consequências do uso de medicamentos que, em verdade, só podem ser nocivos.

(a) MOACYR E. ÁLVARO

Preparações oftálmicas contendo quantidades maiores ou menores de micropartículas de tamanhos variáveis em suspensão, poderão provocar lesões mais ou menos graves, se instiladas na mucosa ocular.

A fim de comprovar o estado de limpidez e a presença de micropartículas em preparações oftálmicas, foram realizadas no Instituto "Adolfo

(1) — Trabalho apresentado ao II Congresso Sul Americano Meridional de Oftalmologia em 10 de junho de 1954.

Entregue para publicação em 12 de junho de 1954.

Lutz" extensas investigações em colaboração com o Dr. Newton Luis Andreucci, Diretor do Serviço de Fiscalização do Exercício Profissional.

Tais investigações constituem parte dos contrôles planejados de drogas e de medicamentos estabelecidos entre o Instituto "Adolfo Lutz" e aquele Serviço, órgãos de defesa e proteção da saúde pública e integrantes do Departamento de Saúde do Estado de São Paulo.

A Portaria n.º 39, de 13 de junho de 1950, que aprovou as normas e os padrões para os colírios, constantes do 3.º Suplemento da Farmacopéia Brasileira, determina, entre outras condições que, as soluções oftálmicas ou colírios: "devem se apresentar perfeitamente límpidos e isentos de quaisquer partículas, em suspensão, estéreis..."

Assim, no intuito de melhor atender a êsses novos requisitos legais e a fim de aperfeiçoar os métodos de exame físico dos colírios, dada a inexistência de meios modernos e especificamente adequados a essa espécie de exame, um dos autores (A.B. Souto) lembrou a possibilidade de empregar o processo microfluidoscópico para o estudo físico das soluções oftálmicas.

Êsse método de exame já havia sido anteriormente proposto por um dos autores (J. A. Viegas) para os exames qualitativos e quantitativos de micropartículas suspensas em fluidos de diversas naturezas.

A microfluidoscopia (microscopia em câmara escura) permitiria, assim, observar, com segurança, tanto a presença das partículas estranhas em suspensão, conseqüentes às sujidades acidentalmente acarretadas durante as fases de elaboração do produto, como também, à existência de elementos oriundos de processos de recristalização, ocorridos *a posteriori*, quando tais medicamentos já se encontram expostos à venda no comércio.

Utilizando o processo microfluidoscópico, foram realizados exames de 90 amostras de colírios das mais diversas marcas e procedências, os quais se destinavam a exames e análises em várias das seções laboratoriais do Instituto "Adolfo Lutz".

Os resultados conseguidos foram, de certa maneira, surpreendentes, em virtude da considerável e variada quantidade de partículas estranhas, acompanhadas, não raro, de microcristais, encontrados nessas amostras.

Com o objetivo de tornar bem compreendido o processo microfluidoscópico, apresentaremos adiante, resumida descrição dêsse método e da respectiva aparelhagem por nós utilizada.

O método apresenta a possibilidade de observação de micropartículas, eventualmente existentes em suspensão, em produtos injetáveis, em processos biológicos de flocculação e de aglutinação, em águas, e em bebidas em geral, em excelentes condições de visibilidade.

A perfeita visibilidade das micropartículas se baseia na aplicação do efeito Tyndall com a coadjuvação de um sistema microscópico. As imagens são nitidamente contrastadas nas câmaras escuras do aparelho. É possível, dêsse modo, reconhecer, não só a natureza e a estrutura dos elementos em jôgo, como também avaliar, aproximadamente, a sua quantidade.

Os colóides dispersos nos solutos podem, do mesmo modo, ser estudados e apreciados, convenientemente, na câmara escura do microfluidoscópio que oferece excelentes condições de visibilidade a essa espécie de soluções.

Em certos casos, todavia, como ocorre com sujidades e cristais, por vêzes, presentes nos colírios, a ampliação não deve ser muito grande, a fim de

não tornar o exame excessivamente rigoroso e pouco prático. O jôgo ótico para êsses exames, segundo nossas verificações, não deverá exceder de quatro diâmetros.

TÉCNICA : O aparelho empregado em nossas investigações está constituído : em sua parte superior, de uma coroa, onde se dispõem as câmaras escuras em seqüência circular ; lateralmente, de um sistema microscópico comum ; de uma base onde se localiza o reostato regulador da intensidade luminosa, no interior da câmara escura e de uma coluna suporte de altura regulável. Na parte inferior da coroa existe pequena alavanca destinada a movimentar o espelho direcional dos raios luminosos. Os raios partindo da fonte luminosa, localizada no interior da coroa (câmara de iluminação), são dirigidos verticalmente à câmara escura do aparelho, por intermédio do espelho. Ampolas ou tubos com material destinado a exame são colocados nas câmaras escuras, iluminadas, uma de cada vez, em virtude do movimento giratório imprimido à coroa, por meio de parafuso adequado.

No exame microfluidoscópico dos colírios, foi empregada a seguinte técnica : após abertura do recipiente do colírio, previamente agitado, a fim de homogenizar a preparação, foram transferidos, com o auxílio de pipetas de Pasteur, cerca de 2 ml do conteúdo de cada vidro, para ampolas, previamente esterilizadas e lavadas com água bidestilada, de limpidez e pureza controladas microfluidoscopicamente. Uma vez fechadas à lâmpada e identificadas, as ampolas foram examinadas nas câmaras escuras do aparelho.

RESULTADOS

A verificação comparativa, entre os resultados obtidos pelo exame a olho desarmado e os resultados alcançados pelo exame microfluidoscópico nos 90 exames realizados, evidencia :

1.º — *Quanto à limpidez*

a) Visão desarmada :

Solutos oftálmicos límpidos	84
Solutos oftálmicos turvos	6

b) Microfluidoscópio :

Solutos oftálmicos límpidos	63
Solutos oftálmicos turvos	27

Assim, examinadas a olho desarmado, 84 preparações oftálmicas foram consideradas límpidas ; ao exame microfluidoscópico, o número destas preparações límpidas reduziu-se para 63. A olho desarmado, somente 6 preparações evidenciaram turvação ; microfluidoscopicamente, 27 se encontravam turvas.

São chamados turvos, os solutos portadores de dispersões de tipo ou de natureza coloidal, ou sejam, solutos heterogêneos (turvação persistente

aos meios comuns de filtração); límpidos, são os solutos isentos de dispersões coloidais, ou sejam, cristalóides, embora se apresentem aparentemente turvos à visão desarmada (turvação passível de eliminação pelos meios comuns de filtração).

2.º — *Quanto às partículas* (exame quantitativo)

a) Visão desarmada :

Ausência de partículas	63
Quantidade contável	14
Quantidade incontável	13

b) Microfluidoscópio :

Ausência de partículas	0
Quantidade contável	12
Quantidade incontável	78

É notável, como se vê, o auxílio que o microfluidoscópio trouxe na verificação das partículas em suspensão nas preparações oftálmicas. Com efeito, examinadas a olho desarmado, 63 preparações oftálmicas foram consideradas isentas de quaisquer partículas em suspensão; entretanto, ao exame microfluidoscópico, nenhuma demonstrou estar livre de tais partículas. O número de preparações oftálmicas, contendo quantidade incontável de partículas, se elevou de 13, quando verificadas a olho nu, para 78 quando examinadas através do microfluidoscópio.

3.º — *Quanto às partículas* (exame qualitativo)

a) Partículas cristalinas :

(+)	14
(++)	8
(+++)	6

b) Partículas amorfas :

(+)	12
(++)	2
(+++)	2

A comprovação de partículas, de tamanho mais ou menos considerável em suspensão nos colírios, apresenta grande interesse oftalmológico.

Com o auxílio do microfluidoscópio foi possível constatar, nas preparações oftálmicas examinadas, partículas cristalinas de morfologia e dimensões variáveis.

O sistema cristalográfico varia com as bases ativas. As partículas cristalinas apresentam-se nas soluções oftálmicas, obedecendo, comumente, aos sistemas triclinico, cúbico, em agulhas, em palhetas e em outros, e poderão obviamente, quando instiladas no olho, ferir o delicado epitélio córneo-conjuntival, provocando irritações e mesmo lesões da córnea, portas abertas para infecções secundárias.

DISCUSSÃO

Pessoas com visão aproximada de 20-20, são capazes de discernir partículas de tamanho médio de 20 microns, quando usada uma lâmpada de 100 watts em fundo claro ou escuro.

Com o auxílio do processo microfluidoscópico, que utiliza a microscopia em câmara escura, é possível surpreender, nas soluções medicamentosas, partículas ainda menores.

O processo microfluidoscópico parece ser o único adequado às modernas exigências farmacoterápicas, e capaz de atender as necessidades de perfeita revisão das ampolas contendo solutos injetáveis e outros.

A Farmacopéia Brasileira exige que as preparações oftálmicas sejam isentas de partículas estranhas em suspensão, no entanto, tal exigência dificilmente poderá ser atendida se a revisão dos colírios se efetivar, simplesmente, à vista desarmada ou mesmo com o auxílio de lupas comuns, mediante iluminação direta, natural ou artificial.

Os exames comparativos de 90 colírios evidenciaram que muitos deles, considerados a olho nu como isentos de substâncias estranhas, pelo exame microfluidoscópico (microscopia em câmara escura), revelaram conter grande número de partículas de natureza e aspecto muito variados.

As verificações relativas à limpidez, evidenciaram que apenas 6 preparações oftálmicas foram consideradas turvas, à vista desarmada, enquanto que com o auxílio da microfluidoscopia 27 estavam, realmente, turvas.

No que diz respeito à presença de partículas em suspensão, os resultados obtidos pela microfluidoscopia foram ainda mais convincentes, pois nenhuma das preparações oftálmicas examinadas se apresentava isenta de partículas em suspensão, de conformidade, portanto, com as exigências da Farmacopéia Brasileira.

Quanto à natureza dos elementos encontrados, a microfluidoscopia revelou partículas cristalinas, grandes, aciculares, em palhetas e outras, capazes de produzir lesões de relativa gravidade no epitélio córneo-conjuntival, sendo, além disto, fator de irritações e de intolerância tissular.

CONCLUSÃO

A microfluidoscopia é um processo de inegável alcance científico e de alto interesse prático na verificação da pureza intrínseca dos solutos oftálmicos. É capaz de revelar a presença da menor quantidade de corpúsculos estranhos irritativos, não suspeitados pelos processos comuns de exame, em condições normais de iluminação.

Os setores responsáveis, tanto pela produção como pela fiscalização, deveriam empregar, sistematicamente, esse processo na revisão dos sulo-

tos oftálmicos e estabelecer normas mais rigorosas e condizentes com o desenvolvimento atual da técnica laboratorial, a fim de que, não só esses tipos de preparações, como os produtos injetáveis em geral, possam apresentar para o futuro, condições mais adequadas de pureza e de limpidez.

RESUMO

I — A microfluidoscopia é processo físico geral que pode ser empregado na verificação da limpidez e da presença de partículas estranhas em preparações farmacêuticas.

II — A microfluidoscopia foi utilizada no exame de 90 preparações oftálmicas a fim de investigar a limpidez, a quantidade, e a qualidade das partículas encontradas.

III — Com relação à limpidez a microfluidoscopia revelou 27 colírios turvos, ao passo que, pelos processos rotineiros de exame, a turvação só foi verificada em 6 desses produtos.

IV — Com relação à presença das micropartículas em suspensão, a microfluidoscopia evidenciou que todos os colírios examinados continham elementos estranhos em suspensão, ao passo que, pelos métodos normais de exame, 63 colírios foram considerados isentos de micropartículas.

V — A microfluidoscopia, aplicada ao exame qualitativo das micropartículas encontradas, permitiu demonstrar que muitos dos colírios apresentavam partículas em cristais e outras, capazes de produzir lesões no epitélio córneo-conjuntival.

SUMMARY

Microfluidoscopy is a general physical process which may be employed in the verification of limpidity and presence of strange particles in pharmaceutical preparations.

It was used in the examination of ninety ophthalmic preparations in order to investigate the limpidity, quantity and quality of the particles found.

In relation to the limpidity, microfluidoscopy showed that 26 collyria were turbid, while by routine examination, the turbidity was only verified in 6 of these products.

With reference to the presence of microparticles in suspension, microfluidoscopy showed that all the examined collyria contained strange elements in suspension, while, by the usual methods of examination, 63 collyria were considered free of microparticles.

Microfluidoscopy applied to the qualitative examination of the microparticles found showed that many collyria presented crystalline particles, which may produce damages in the corneous conjunctival epithelium.

BIBLIOGRAFIA

- VIEGAS, J. A. — Novo processo e aparelho — Microfluidoscópico — para a leitura da reação de Khan e para análises, exames ou leituras de flocculações, aglutinações, partículas, turvações e opalescências em soros, reações, soluções, suspensões, emulsões, ou substâncias líquidas em geral — *Revist. Inst. Adolfo Lutz* 12 : 179-201. 1952.