

QUADRO II

<i>Óleos vegetais</i>	Índice de esqualeno
Óleos de amendoim	65,8
	53,3
	54,7
Óleo de gergelim (Merck)	8,6
Óleo de gergelim	9,5
Óleo de germe de milho	47,9
Óleo de bolota, com 5 % de óleo de gergelim	65,0
Óleo de grãinha de uva	100,9
Misto esterificado I	268,5
Misto esterificado II	320,0

O que expomos quanto a variações no caso dos azeites, temos que adoptar para os índices de esqualeno de óleos vegetais, que relatamos no Quadro II, comparativamente com os termos publicados (*) e acrescentamos que só dilatando a nossa procura atingiremos limitações estáveis e médias equilibradas para a produção nacional.

- 2 — Noticiamos no Quadro III o teor de esqualeno em alguns óleos de animais marinhos: sardinha, cavala, etc., naturais, obtidos industrialmente, e outros tratados, com o objectivo de perda de cheiro e de sabor «sui generis», para pretensão destino a cobertura de conservas de peixe em substituição de óleos vegetais. Daqueles citamos as amostras norueguesas, das quais a II vinha da origem adicionada de 20 % de azeite, confirmado com elevação do teor global de esqualeno de 120 unidades devido à incorporação de azeite.

QUADRO III

	Índice de esqualeno
Óleo industrial de sardinha portuguesa (<i>Sardina pilchardus</i> W.)	20,5
	29,4
	20,4
Óleo industrial de cavala portuguesa (<i>Scomber scombrus</i> L.)	34,4
I — Óleo de peixe tratado, norueguês	36,1
II — Óleo de peixe tratado ref. ^a I, com 20 % de azeite	157,4
Óleo de peixe tratado (origem?)	50,4

- 3 — Mencionamos, ainda, índices de esqualeno de molhos de cobertura de conservas de sardinha quer preparadas com azeite, quer preparadas com óleo de amendoim. No Quadro IV reunimos, também, os índices de iodo dos mesmos molhos determinados conjuntamente com outros caracteres de identificação, que certificam a autenticidade dos dizeres das embalagens quanto à natureza do óleo empregado no fabrico e de harmonia com o legislado em Portugal (*).

QUADRO IV

<i>Molhos de conservas de sardinha</i>	Índice de esqualeno	Índice de iodo (Wijs)
Cobertura com azeite	425,0	92,3
	319,9	133,3
	348,3	132,9
	491,4	86,1
	335,6	102,8
Cobertura com óleo de amendoim	47,7	103,5
	41,5	118,3

Na problemática determinação do óleo usado na cobertura do peixe que, pela lei portuguesa, só pode ser feita com azeite ou óleo de amendoim — este desnaturado com 5 % de óleo de gergelim⁽²⁾ — recorreremos ao doseamento de esqualeno, primeiro como elemento válido para casos de difícil esclarecimento analítico e interpretação mas, mais tarde, a principal finalidade da sua prática foi a comparação de azeite em molhos de cobertura de conservas portuguesas que em países estrangeiros, por resultados analíticos obtidos, em laboratórios oficializados, eram imputados de, inicialmente, ter sido utilizado nas suas preparações óleos tratados de animais marinhos.

Orientámo-nos, então, em plano desdobrado que traduzimos no Quadro V, procurando conduzirmo-nos a clara identificação do óleo empregado na cobertura e marcar nitidamente a influência, conhecida, que o peixe traz com a sua natureza biológica nos valores das características físicas e químicas do molho de conservas. A sardinha, peixe mais generalizado na indústria portuguesa, apresenta o seu incremento no teor de gordura durante a época de actividade conserveira (de Abril a Dezembro inclusivé) — fixada neste período por essa razão —, com máximo a partir de Junho, em mês e grau diferente em cada ano e em cada centro industrial, não igual, nem ao mesmo tempo, na extensão do litoral português, no que concorre, além do «natural», as probabilidades inerentes à pesca; persiste, sim, um factor na tecnologia das conservas do pescado em meio oleoso: a difusão mútua do óleo do peixe e do óleo de cobertura, durante a esterilização e admitida em continuação na idade da conserva, já referido, em 1905, por Otto Klein⁽¹⁰⁾, a qual será predominantemente função do teor de gordura no peixe captado e da relação em pêso $\frac{\text{peixe}}{\text{óleo de cob.}}$, de que pode resultar o óleo de peixe atingir no molho propor-

ção elevada, como 60 % e, algumas vezes, mais, conforme foi averiguado analiticamente, no Instituto Português de Conservas de Peixe, em fabricos experimentais idóneos⁽¹¹⁾. Nos casos da suspeição relatada e noutros de mistura de óleo de amendoim, para fortalecer a ilação que se previa, doutros dados analíticos, apoiámo-nos no doseamento de esqualeno assegurando a presença de azeite já denunciada, por vezes, aos verificadores organolépticos⁽¹²⁾. No Quadro V há, portanto, matéria química que permite anular a suspeita de sostificação levantada: os índices de refração, de Bellier e de iodo, mais elevados nos óleos extraídos do peixe do que nos óleos de cobertura, conjugadamente com o inverso verificado quanto ao índice

QUADRO V

Conservas de sardinhas	Ref. ^a 62 686 Lata I		Ref. ^a 62 686 Lata II		Ref. ^a 62 733	
	Pêso do peixe g	96		88		92
Pêso do molho g	26		36		39	
Rel. $\frac{\text{pêso peixe}}{\text{pêso molho}}$	3,7		2,4		2,4	
Gordura no peixe, %	14,2		14,0		14,5	
Índice de re- fracção, 20° C	Óleo extraído peixe	Molho	Óleo extraído peixe	Molho	Óleo extraído peixe	Molho
	—	1,4748	—	1,4728	1,4794	1,4757
Índice de Bellier	18°,5 C	16°,5 C	18°,5 C	16°,5 C	19°,2 C	16°,6 C
Índice de iodo (Wijs)	140,0	124,3	138,5	114,0	151,4	126,4
Índice de esqualeno	222,1	312,8	233,2	358,5	166,3	256,4

de esqualeno respectivo e consideradas as características próprias do azeite e do óleo de sardinha, já estudadas, e destas particularmente o seu teor em esqualeno que nos óleos de peixe tratados, com o fim citado, foi de 50 mg por 100 g o nosso conhecimento analítico prático máximo, enquanto o índice de Bellier se revela com sensível diminuição — ordem de 10° C o mais alto que observámos — em relação aos dos óleos de sardinha naturais que oscilam, geralmente, de 19 a 21° C.

Procurámos trazer comparticipação objectiva que evidencia a importância duma característica química, sobre que não conhecemos outro estudo português, e cuja utilização por nós tem servido uma indústria nacional, de grande prestígio de exportação, a que demos o nosso concurso.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS E OUTRAS

- (¹) MASTBAUM, H.: *Revista de Química Pura e Aplicada*, II Série, Ano III, N.º 11-12 (1918).
- (²) TSUJIMOTO, M.: *The Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, pág. 889 (1916).
- (³) Éléments de Conjoncture — Projet de normes sur les huiles d'olive vierge et raffinée et sur les huiles de grignons d'olive raffinées; *Révue Française des Corps Gras*, 14.º année, 1967, Mai.
- (⁴) FITELSON, J.: *Journal of Association Official of Agricultural Chemists*, N.º 26, pág. 499 (1943).
- (⁵) Official and Tentative Methods of Analysis of the Association of Official Agricultural Chemists, pág. 505-506 (1945).
- (⁶) Métodos Oficiais para Análise das Gorduras Alimentares, Portaria N.º 10 134, de 9 de Julho de 1942; Portarias: N.º 19 992, de 5 de Agosto de 1963; N.º 20 167, de 14 de Novembro de 1963; N.º 23 255, de 4 de Março de 1968; Decretos-leis: N.º 46 257, de 19 de Março de 1965; N.º 48 315, de 4 de Abril de 1968.
- (⁷) MORDRET, F. et DE HAUT, C.: *Révue Française des Corps Gras*, pág. 605 (1968).
- (⁸) Cedidas pelo Eengenheiro Helder Duarte Costa, do Gabinete de Estudos da Junta Nacional do Azeite, em 1968.
- (⁹) Decretos: N.º 17 774, de 18 de Julho de 1929; N.º 18 650, de 21 de Julho de 1930; Decretos-leis: N.º 26 777, de 10 de Julho de 1936; N.º 28 152, de 12 de Novembro de 1937; N.º 46 257, de 19 de Março de 1965.
- (¹⁰) KLEIN, O.: *Revista de Química Pura e Aplicada*, Vol. I, pág. 483 (1905).
- (¹¹) Trabalho-estudo, experimental e químico-analítico, da direcção do Professor Charles Lepierre, anos de 1935/8.
- (¹²) Verificações feitas nos Serviços Industriais — Fiscalização — do Instituto Português de Conservas de Peixe.

Trabalho feito no Laboratório do Instituto Português de Conservas de Peixe, com execução da analista de 1.ª classe Fernanda Sobral.

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

NOTA SOBRE
A DETERMINAÇÃO DO ALDEÍDO BENZÓICO
POR CROMATOGRAFIA EM FASE GASOSA (*)

LOURDES GUEDES GOMES
(Licenciada em Farmácia)

Embora seja totalmente estranha à organoléptica do Vinho do Porto a presença do aldeído benzóico, levantou-se há tempos, num país importador, este problema.

A introdução em doses avultadas desse composto está fora de causa; a intensidade do seu aroma, as particularidades da sua percepção, quer pelo olfacto quer pelo padadar, permitiriam uma fácil identificação.

O mesmo já não se poderá dizer quando nos encontramos perante quantitativos extremamente reduzidos.

A instabilidade do aldeído em meios relativamente puros é muito grande, sendo conhecida a sua conversão rápida em ácido benzóico.

O seu desaparecimento, quando introduzido durante uma fermentação alcoólica, tem sido ultimamente objecto de aprofundados estudos.

Parece que vários grupos enzimáticos oxidantes concorrem poderosamente para a complexa degradação do aldeído benzóico.

Considera-se evidenciado o aparecimento de 1-acetilfenilcarbinol, do álcool benzílico, do ácido benzóico, da benzoína e do benzil.

Estes factos dão ainda um menor justificativo à existência de aldeído benzóico num produto fermentado, embora nos sintamos relutantes em negar, «a priori», uma sua total e completa ausência no vinho.

Dentro do nosso condicionamento interessar-nos-ia um método que nos permitisse lidar com grandes volumes de vinho e nos oferecesse, a par de certa selecção química, um manejo simples.

(*) Extraído dum trabalho em curso no Instituto do Vinho do Porto.

Têm-se empregado com frequência três processos para a determinação quantitativa do aldeído benzóico:

- 1 — Por espectrofotometria no UV
- 2 — Por cromatografia em camada fina
- 3 — Por cromatografia em fase gasosa.

1 — *A absorvência no UV a 249 nm mostra um pico aproveitável para calcular o aldeído.*

Pode-se recorrer ao valor diferencial das absorvências a 222 e 350 nm, máxima, para elaborar, igualmente, a curva padrão e o valor a referenciar.

Considera-se necessário um meio alcoólico a 10 % para assegurar a estabilidade do aldeído benzóico.

Desde que se parte dum destilado dum Vinho do Porto (20 % de álcool) obrigamo-nos logo a uma diluição.

Trabalhando com cordiais e licores, ricos em aldeído benzóico, não se levantam dificuldades na determinação no UV. Contudo, em meios em que o aldeído benzóico se reduza a vestígios, como poderia acontecer no nosso caso, a indispensabilidade duma concentração mínima de álcool — e de aldeído benzóico — encontra-se em oposição à necessidade duma diluição para obstar à interferência prejudicial de compostos do destilado do vinho.

De 5 mg/1 para cima, o método é correcto. Para teores muito inferiores, o método não satisfaz. Poder-se-ia recorrer a concentrações.

No nosso caso, e para esse fim, a destilação é inoperante, sendo preciso recorrer à extracção por solventes, morosa e incómoda.

2 — *A cromatografia em camada fina é bastante sensível, sendo mesmo só como análise qualitativa, por vezes, completamente resolutive.*

Operando com o 2,4-dinitrofenilhidrazina (DNF) é franca a possibilidade de se utilizar volumes elevados de amostras, o que corresponde a uma concentração preliminar.

Recorremos largamente a este processo.

Empregamos 200 ml de destilado de Vinho do Porto.

O reagente prepara-se da seguinte maneira: dissolvem-se 3 g de DNF em 50 ml de álcool, adicionam-se lentamente, com leve agitação, 10 ml de H_2SO_4 . Arrefece-se, adicionam-se 50 ml de álcool e filtra-se.

Adoptamos como modo operatório o dos métodos americanos (A. O. A. C.).

«A 300 ml do destilado adicionamos 100 ml de álcool e 25 ml de H_2SO_4 .

Misturar, esfriar. Adicionam-se 25 ml de reagente, agitando durante 2 minutos. Filtra-se, lava-se com água e finalmente com 10 ml de álcool.

O precipitado recolhido num cadinho poroso 2G3 é dissolvido em clorofórmio. A solução goteja-se por intermédio de pipetas capilares em placas preparadas com sílica G (espessura 0,25 mm).

Reproduzimos alguns cromatogramas em camada fina. (Fig. 1).

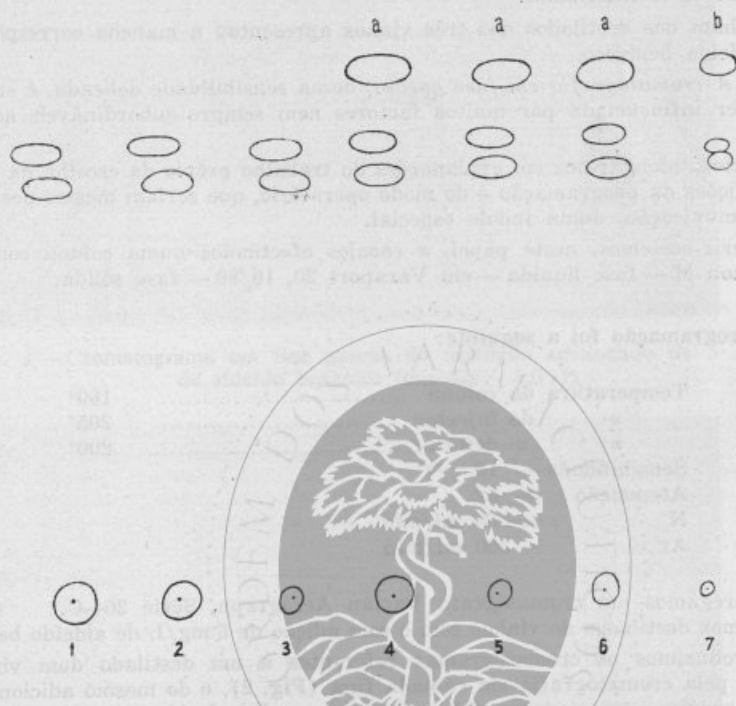


Fig. 1 — Cromatograma dos derivados da 2,4-dinitrofenilhidrazina. 1) Vinho novo de 1968, casta Periquita, sem adição de aldeído benzóico; 2) Vinho de 1966, sem adição de aldeído benzóico; 3) Vinho de 1950, sem adição de aldeído benzóico; 4, 5 e 6) Os anteriores adicionados de aldeído benzóico; 7) Solução corada padrão (Desaga). a) — Mancha característica do aldeído benzóico. b) — Mancha do padrão (amarelo-manteiga)

Os ensaios efectuaram-se a partir da 2,4-dinitrofenilhidrazina (DNF) actuando sobre 200 ml de destilado de Vinho do Porto, sem e com adição de aldeído benzóico, sendo a seguinte a explicação das manchas:

- 1 — Vinho novo, de 1968, casta Periquita, sem adição de aldeído benzóico
- 2 — » de 1966 — sem adição de aldeído benzóico
- 3 — » » 1950 — » » » » »
- 4 — » n.º 1 — com adição de aldeído benzóico
- 5 — » » 2 — » » » » »
- 6 — » » 3 — » » » » »
- 7 — Solução corada padrão (Desaga)

Como solvente usou-se o benzeno com 5 % de acetado de etilo.

A mancha do aldeído benzóico corresponde à presença dum micrograma, aproximadamente.

Todas as outras manchas mais ou menos amareladas, com excepção da correspondente ao aldeído benzóico, passam a azul-violeta pulverizadas com uma solução de potassa alcoólica a 10 %.

Esta coloração é característica dos compostos dicarbonílicos como acetona, acetal, metilglioxal, ácido pirúvico, ácido levulínico, diacetil, acetilacetona, etc. Ainda não os identificamos.

Nenhum dos destilados dos três vinhos apresentou a mancha correspondente à do aldeído benzóico.

3 — A cromatografia em fase gasosa, duma sensibilidade delicada, é susceptível de ser influenciada por muitos factores nem sempre subordináveis ao nosso critério.

É ocioso alongar-nos em explanações do trabalho prévio da escolha da coluna, das condições da programação e do modo operatório, que seriam mesmo deslocadas nesta comunicação, duma índole especial.

Referir-nos-emos, neste papel, a ensaios efectuados numa coluna com 25 % de Apiezon M — fase líquida — em Varaport 30, 10/80 — fase sólida.

A programação foi a seguinte:

Temperatura da coluna	160°
» do injectador	205°
» » detector	200°
Sensibilidade — 10 ⁻¹²	
Atenuação — 32	
N — 30 ml/min	
Ar — 300 ml/min	

Empregámos um cromatógrafo Varian Aerograph, Série 204-C.

Usámos destilados de vinhos sem e com adição de 5 mg/L de aldeído benzóico.

Reproduzimos os cromatogramas referentes a um destilado dum vinho já estudado pela cromatografia em camada fina (Fig. 2), e do mesmo adicionado de aldeído benzóico e injectado em volumes crescentes da referida solução (Fig. 3 a 6).

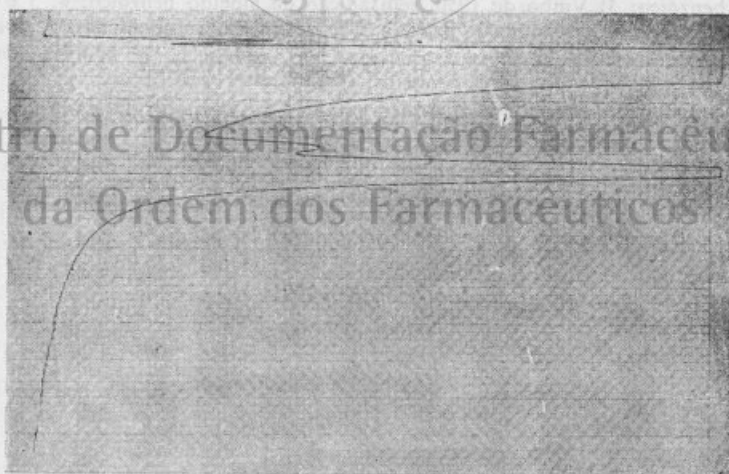


Fig. 2 — Cromatograma em fase gasosa dum destilado de Vinho do Porto, injeção — 4,0 μ I

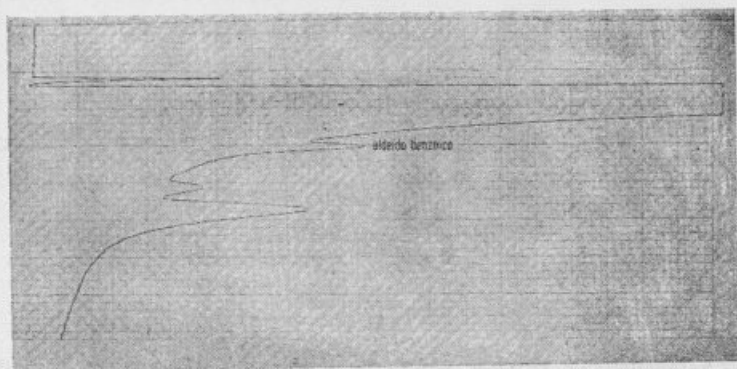


Fig. 3 — Cromatograma em fase gasosa do destilado adicionado de 5 mg/l. de aldeído benzóico (injecção — 1,0 μ l)

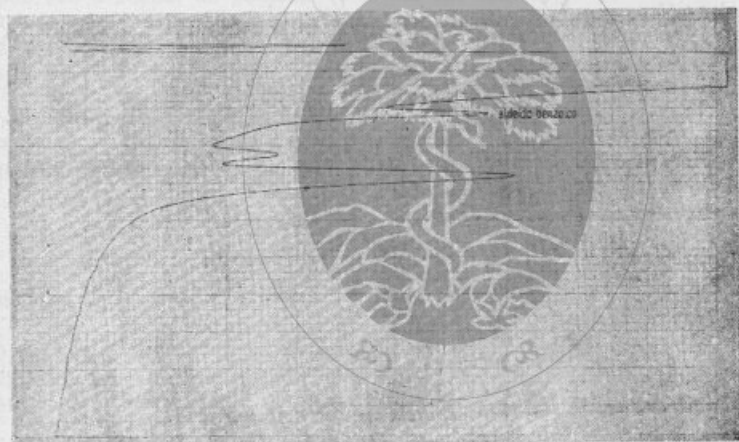


Fig. 4 — Cromatograma em fase gasosa do destilado adicionado de 5 mg/l. de aldeído benzóico (injecção — 2,0 μ l)

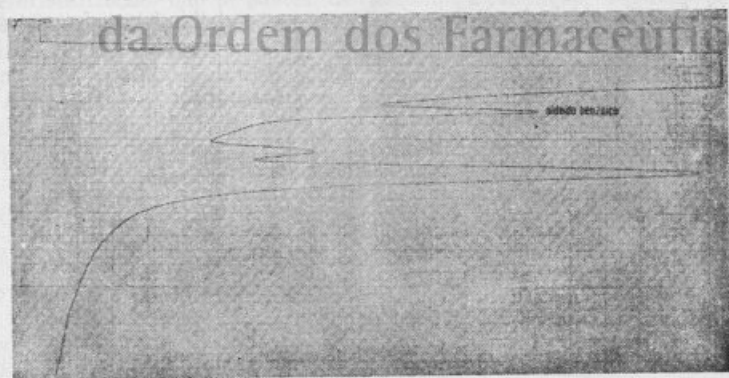


Fig. 5 — Cromatograma em fase gasosa do destilado adicionado de 5 mg/L. de aldeído benzóico (injecção — 3,0 μ l)

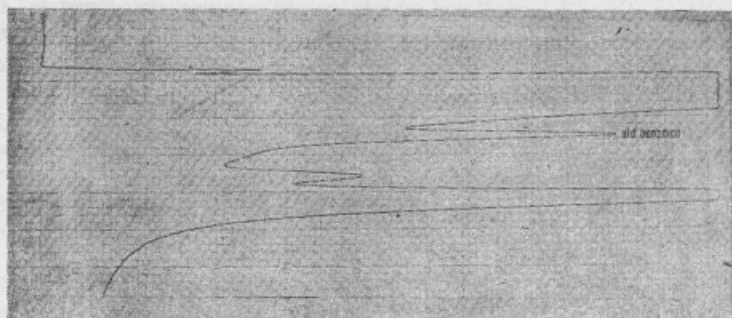


Fig. 6 — Cromatograma em fase gasosa do destilado adicionado de 5 mg/L de aldeído benzóico (injecção — 4,0 μ l)

Como se pode verificar, o cromatograma do destilado não acusa nenhum pico do aldeído benzóico.

Os cromatogramas em que este foi adicionado, podem-se considerar com uma linearidade muito aceitável.

Conseguiu-se, nas condições estabelecidas neste trabalho, em cromatografia em fase gasosa, verificar a presença de 5 nanogramas do referido composto.

Podemos concluir que quer a cromatografia em camada fina, quer a cromatografia em fase gasosa são aplicáveis à pesquisa do aldeído benzóico mesmo em quantitativos extremamente reduzidos.

Porto, Maio de 1969.

SUMMARY

Note in gas chromatography determination of benzoic aldehyde

In consideration of any exceptional and absurd adulteration of Port-Wine in foreign countries with benzoic aldehyde participation, some gas and thin-layer chromatography methods are described.

Standards graphs are established. Benzoic aldehyde is absent in Por-Wine.

PREPARAÇÃO DO ÁCIDO ACEXÂMICO E ENSAIO DOS SEUS PREPARADOS GALÉNICOS

M. MANUELA LEITE INÁCIO
ALDA S. TAVARES e
A. MARQUES LEAL

O ácido acexâmico, derivado acetilado do ácido ϵ -aminocapróico, é usado na clínica como adjuvante no tratamento cirúrgico das fracturas, quando administrado por via oral (solução a 25 % em sal sódico) e como cicatrizante, quando utilizado sob a forma de pomada (5 % em sal sódico) (1, 2).

O interesse terapêutico do ácido acexâmico levou-nos a pensar na sua possível industrialização, mas dada a falta de documentação analítica e galénica que permitisse o seu ensaio de pureza, efectuámos o estudo das propriedades físico-químicas e tentámos a aplicação de várias técnicas clássicas de doseamento.

O fim em vista era não só a sua utilização nos ensaios de verificação da matéria-prima, mas também nos dos referidos preparados galénicos.

São esses ensaios e a preparação do ácido acexâmico que constitue a parte experimental desta nota.

PARTE EXPERIMENTAL

1. PREPARAÇÃO

O ácido acexâmico (N-acetil-amino-6-hexanóico) obtém-se facilmente a partir do ácido 6-amino-hexanóico por acetilação com anidrido acético em acetona, a temperatura inferior a 25°-30° (*) (1).

O produto bruto, obtido com rendimento não inferior a 85 %, tem $pf = 100^\circ - 102^\circ$.

Para obter o produto puro, com ponto de fusão descrito na literatura, basta uma recrystalização em 3 partes de acetona à ebulição, seguida de lavagem. Recupera-se pelo menos 80 % de produto com ponto de fusão = 104°-105°, depois de seco a 40°-50°.

Embora tenha sido possível isolar uma amostra de produto, identificado como sendo ácido acexâmico, por acetilação em presença de um ácido forte, de ϵ -caprolactama, não obtivemos nos ensaios realizados, rendimentos que justificassem o prosseguimento das experiências.

2. ENSAIO DE PUREZA

O produto preparado no nosso laboratório, apresentava-se sob a forma de pó branco cristalino e tinha ponto de fusão 104°-106° (descrito 104°-105,5°) (1).

(*) Estes ensaios foram efectuados na Secção de Estudos Químicos pelo Prof. A. Peres de Carvalho

Dissolve-se em cerca de 40 partes de água e é bastante solúvel no metanol, etanol, dimetilformamida, álcool isopropílico e insolúvel no éter, clorofórmio, hexano, benzeno e pode ainda dissolver-se na acetona diluída a 50 %.

O ácido acexâmico não cora pelos ácidos sulfúrico, clorídrico e azótico.

A solução a 25 % neutralizada ($\pm 2,5$ ml de OHNa N para 0,5 g de ácido acexâmico) cora de amarelo-acastanhado com a solução de cloreto férrico e de azul nítido com o sulfato de cobre; dá ainda pp. branco microcristalino, solúvel na amónia) com a solução de nitrato de prata e pp. alaranjado com o reagente Dragendorff. Pela acção do iodo em presença da soda dá iodofórmio, reconhecível pelo cheiro.

A cromatografia em camada delgada mostrou-se de interesse como meio de identificação tanto na análise da droga como ainda na verificação dos seus preparados galénicos. As condições que considerámos mais favoráveis foram as seguintes:

- placas de silicagel G F 254 activadas a 120° -30 m.
- desenvolvimento: etanol a 95° + água (70 + 30); gotas de ± 5 μ l da solução a 2,5 %.
- revelador: vapores de iodo.

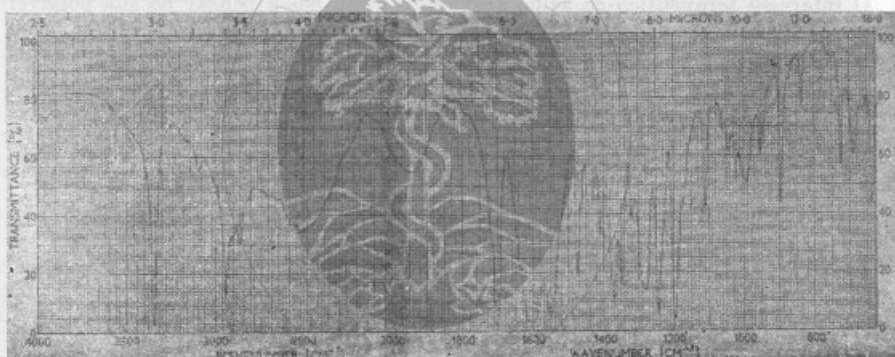


Fig. 1



Fig. 2

A distinção do ácido acexâmico do ácido ϵ -aminocaprício pode efectuar-se por esta técnica cromatográfica, dada a grande diferença dos Rf ($\pm 0,75$ - $0,80$ e $0,45$ respectivamente).

O espectro de absorção no I. V. de uma dispersão do ácido acexâmico preparado por nós (figura 1), era praticamente coincidente com o descrito na literatura (figura 2) e com o dum produto isolado dum medicamento especializado francês.

Nos ensaios preliminares de doseamento experimentámos várias técnicas acidimétricas (em álcool e acetona diluídos) mas só foi viável a utilização da titulação com soda em meio alcoólico, operando do seguinte modo:

Dissolver 0,25 g em 25 ml de álcool neutralizado à fenolftaleína e titular com OHNa 0,1 N. (1 ml de OHNa 0,1 N corresponde 0,01722 g de ácido acexâmico.)

Os resultados obtidos oscilaram entre 99,2 e 99,6 %.

3. VERIFICAÇÃO DOS PREPARADOS GALÉNICOS

A identificação da substância activa na solução oral, que tem $\text{pH} \pm 7,0$, pode efectuar-se pela cromatografia em camada fina, nas condições atrás descritas, e ainda pelo isolamento do ácido acexâmico (após precipitação com ClH até $\text{pH} \pm 4,0$ e determinação do ponto de fusão⁽¹⁾).

A identificação do ácido acexâmico na pomada (emulsão do tipo A/O e que contém o sal sódico dissolvido) pode efectuar-se fundindo 5 g do produto em presença de 10 ml de água e, no líquido separado após arrefecimento, executar as reacções do NO_2 , Ag e do reagente Draggendorff.

Para o doseamento do sal sódico existente na solução oral foram postas várias hipóteses de trabalho:

— argentimetria (técnica volumétrica com eosina, método de Charpentier — Volhard e volumetria indirecta em meio acetónico).

— anidrovolumetria (no resíduo da evaporação a baixa temperatura).

— técnica volumétrica do tipo das descritas para o benzoato e salicilato de sódio, usando o álcool isopropílico como líquido orgânico de extracção.

Nenhuma destas técnicas deu resultados satisfatórios.

Tentámos depois a titulação directa com SO_3H , 0,1 N em presença de vários indicadores que virassem a pH baixo, tendo-nos fixado na seguinte técnica:

A 1 ml da solução juntar 25 ml de água, V gotas de azul de bromofenol e titular com SO_3H , 0,1 N até viragem ao amarelo nítido (1 ml SO_3H , 0,1 N corresponde 0,019519 g de ácido acexâmico).

Parece preferível o emprego da potenciometria como meio de apreciação do fim do ensaio, adicionando o titulante até $\text{pH} = 3,0$.

Os resultados de vários ensaios efectuados num mesmo lote oscilaram entre 96,4 e 97,1 % do teórico.

Na pomada ensaiada (que continha lanolina, carbowax 6000, laurilsulfato de sódio, span 80 e cerea de 20 % de água) começámos por isolar a fase aquosa, tentando a extracção líquido-líquido com vários solventes das gorduras sem quaisquer resultados.

Fixámo-nos finalmente na seguinte técnica:

A 5 g de pomada (\llcorner) a 0,25 g do sal sódico do ácido acexâmico) juntar 50 ml de água, e aquecer até fusão; deixar separar em água gelada e decantar o líquido aquoso; repetir a operação sucessivamente com 30 e 20 ml de água, operando do mesmo modo; misturar os líquidos aquosos e titular com SO_3H , 0,1 N pela técnica indicada para o preparado oral.

Os resultados obtidos, efectuados também em diferentes amostras dum mesmo lote, oscilaram entre 95,3 e 99 %.

CONCLUSÕES

1. O ácido acexâmico pode preparar-se, com bom rendimento e pureza satisfatória, por acetilação do ácido ϵ -aminocapróico, em meio acetónico.
2. A cromatografia em camada delgada, o espectro no I. V. e algumas reacções de precipitação permitem a identificação do fármaco.
3. A dosagem do ácido acexâmico efectuou-se por acidimetria em meio alcoólico; e a do sal sódico por alcalimetria potenciométrica.

BIBLIOGRAFIA

(¹) *Med. Actual.*, 3, 84, 1967.

(²) Ref. Lab. Choay.



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

SUGESTÕES PARA UM ESQUEMA TÉCNICO DE ANÁLISE DE ÁGUAS ABASTECIMENTO PELAS CÂMARAS MUNICIPAIS

ARTUR DE CASTRO RODRIGUES
Licenciado em Farmácia

Está fora de qualquer dúvida razoável, que o aparecimento do Decreto-Lei n.º 48 157 de 6 de Agosto de 1968, se por um lado é um sempre agradável sintoma do reconhecimento da competência técnica dos farmacêuticos em determinados sectores da Saúde Pública, por outro lado sugere uma tremenda responsabilidade a recair sobre todos os que, e já não faltará muito, serão chamados pelas edilidades dos concelhos em que residem e exercem a sua profissão, a equacionarem e resolverem os problemas complexos dum abastecimento de água potável.

Estes problemas aflorados na teoria durante o curso, são bastante mais complexos quando a prática exige uma solução eficaz e simultaneamente económica.

Pressupondo o conhecimento necessário de química e bacteriologia que o âmbito dos cursos frequentados na Faculdade satisfaz, há que definir perante os problemas diferentes de concelho para concelho, uma norma única que a todos ocorra de forma eficaz.

O avanço das técnicas químicas e bacteriológicas, especialmente o verificado na indústria de aparelhos de análise e na dos reagentes, tende a simplificar as tarefas, desde que os orçamentos propostos para a realização dos trabalhos comportem a despesa assaz sensível que eles acarretam, desde que se empreguem as ora citadas técnicas modernas.

Parece-nos que, dentro do condicionalismo que sempre acompanha a indicação dum esquema de aplicação técnica, terá interesse o sugerir de um, e tanto mais interesse terá quanto a sua apresentação suscitar divergências de critério que fomentem o aparecimento de muitos mais, quiçá mais equilibrados e eficazes para a concecussão dos fins em vista.

Assim, apresentamos a nossa opinião sobre o assunto, fazendo votos para que possa ter a utilidade que atrás sugerimos.

1 — CRITÉRIO DE APRECIACÃO

Elegemos o estabelecido em 1956 por uma COMISSÃO DE ESTUDOS da OMS e que se pode encontrar num volume editado nesse ano e intitulado: NORMES INTERNATIONALES APPLICABLES A L'EAU DE BOISSON.

Posteriormente, em 1965, foi publicado o relatório em questão, mais completo que o precedente, sobretudo na parte dos métodos de análise. Infelizmente não nos foi ainda possível consultar esta edição.

Podemos dividir estas recomendações em 5 sectores, a saber:

1) Apresentação de resultados

Todos os resultados devem ser referidos ao mililitro.

Assim teremos mg/ml para as determinações ponderais, NMP/100 (número mais provável) de bactérias coliformes, *Escherichia coli* e outros germes indicadores de poluição, devendo nas análises bacteriológicas exprimir-se o número total de germens que se desenvolvem num meio sólido em algarismos significativos indicando o número de colónias por ml/de água, o meio utilizado, o tempo e a temperatura de incubação.

As temperaturas serão sempre expressas em graus centígrados, a turvação em unidades turbidimétricas e a cor em unidades da escala colorimétrica platina-cobalto.

Os boletins de análises químicas devem sempre indicar o método empregado e as suas sensibilidade, exactidão e precisão, além de levarem bem definidos os limites de confiança.

2) Contrôlo e frequência de análises

A água tratada, quando entra na rede de distribuição, deverá à saída da instalação de tratamento, ser submetida aos seguintes contrólôs:

- Análise bacteriológica uma vez por dia ou pelo menos uma vez por semana.
- Contrôlo várias vezes por dia de cada fase do tratamento químico com arquivo dos resultados obtidos.
- Inspeção local, pelo menos duas vezes por ano, por engenheiros e higienistas.

A água não tratada que entra na rede de distribuição deve ser submetida às análises correntes nos seguintes intervalos máximos:

<i>População abastecida</i>	<i>Intervalo entre as análises</i>
Até 20 000 Hab.	1 mês
De 20 000 a 50 000 »	2 semanas
Entre 50 000 e ... 100 000 »	4 dias
Mais de 100 000 hab. servidos	1 dia

Para as amostras colhidas na rede de distribuição, quer a água seja previamente tratada ou não, propõe-se:

<i>População abastecida</i>	<i>Interv.</i>	<i>Numero mínimo de amostras</i>
Mais de 100 000 Hab.	1 mês	1 amostra/mês/ 5 000 Hab.
Até 20 000 Habit.	2 sem.	»
De 20 000 a 50 000	4 dias	»
De 50 000 a 100 000	1 dia	1 amostra/mês/10 000 Hab.

3) Normas de qualidade bacteriológica

Um tratamento eficaz pelo cloro dá uma água praticamente isenta de coliformes, isto é, cujo teor em coli é inferior a 1 germe por 100 ml.

Assim 90 % das amostras analisadas durante um ano deverão ter um NMP inferior a 1 para a água tratada e inferior a 10 para a não tratada. Em nenhuma destas amostras este índice deverá ser superior a 10 para a água tratada e 20 para a não tratada.

Se analisarmos 5 partes de 10 ml por amostra é necessário que em duas amostras consecutivas não tenhamos mais 3 para a água tratada e 4 para a não tratada.

Cada vez que o índice de NMP para uma água tratada é superior a 8 em 2 amostras consecutivas é necessário analisar sem demora uma ou mais amostras suplementares retiradas no mesmo ponto da rede, bem como amostras retiradas na nascente, nos reservatórios, na estação de tratamento e em vários pontos da rede, devendo igualmente verificar-se todo o processo de tratamento.

Se o índice de NMP numa água não tratada é superior ou igual a 20 é necessário tentar aplicar à água um tratamento apropriado.

4) Substâncias tóxicas

<i>Substâncias</i>	<i>Teor máximo admissível</i>
CHUMBO	0,05 mg/l
SELÊNIO	0,01 mg/l
ARSENICO	0,05 mg/l
CRÓMIO (Cr hexavalente)	0,05 mg/l
CIANETOS (CN)	0,20 mg/l
CÁDMIO	0,01 mg/l
BÁRIO	1,00 mg/l

5) Composição química normal

As composições químicas das águas variam muito de região para região, pelo que não se estabelecem normas estritas neste capítulo e se indicam tão somente como quantidades admissíveis, definindo uma água geralmente aceitável para o consumidor.

<i>Sais minerais</i>	<i>Teor admissível</i>	<i>Teor excessivo</i>
Ferro	0,3 mg/l	1 mg/l
Manganês	0,1 mg/l	0,5 mg/l
Cobre	1,0 mg/l	1,5 mg/l
Zinco	5,0 mg/l	15,0 mg/l
Cálcio	75,0 mg/l	200,0 mg/l
Magnésio	50,0 mg/l	150,0 mg/l
Sulfatos	200,0 mg/l	400,0 mg/l
Cloretos	200,0 mg/l	600,0 mg/l
pH	7 a 8,5	Inf. a 6,5 ou sup. a 9,2
SO ₄ Mg + SO ₄ Na ₂	500,0 mg/l	1000,0 mg/l
Comp. fenólicos	0,001 mg/l	0,002 mg/l
Matéria sólida total	500,0 mg/l	1500 mg/l

Temos ainda a considerar que uma boa água não deve ter uma dureza (combinação salina de Mg/Ca) superior a 50 nem inferior a 5 graus franceses que a sua cor deve estar compreendida entre 5 a 50 unidades da escala colorimétrica

de PLATINA-COBALTO, que a turvação deve andar entre as 5 e 25 unidades da escala turbidimétrica.

6) Concentrações máximas para elementos radioactivos

ESTRÔNCIO 90	30×10	microcuries/1
RÁDIO 226	10×10	»
CONC. BETA (S/Sr90 e emissores alpha)	1000×10	»

2—QUÍMICA DA ÁGUA

Títulos alcali e hidrotimétricos. Colorimetria e volumetria aplicadas

O avanço das técnicas modernas levou à construção e comercialização de estojos para análises colorimétricas, de manejo simples e fáceis de transportar.

Na sua maior parte são essencialmente equipados com um comparador uma série de discos corados e os reagentes apropriados para reacções coradas, variando a intensidade da coloração com a concentração do elemento que se pesquisa e doseia.

A comparação da intensidade da cor obtida com os discos corados dá-nos o resultado em miligramas por litro.

Podemos assim determinar:

pH; cloro livre (ortotoluidina a 0,1% em ácido clorídrico a 10%). Ferro (Dimetilglióxima solução saturada em álcool a 95%). Silica SO_2 , N, Molibdato de amónio a 10%, ácido oxálico a 10% e rodol). Oxigénio dissolvido (Cloreto de magnésio, ClH OHNa e ortotoluidina). Fosfatos e polifosfatos (ác. sulfúrico, molibdato de amónio e Cl Na). Azoto amoniacal (sal de Seignette e Reg. de Nessler).

Em todas estas reacções há formação de colorações susceptíveis de comparação colorimétrica.

Há também estojos equipados para análises volumétricas rápidas.

Duma maneira geral contém buretas especiais cuja graduação de 1/2 a 1/2 grau e com um traço não graduado colocado 1/2 ml acima do zero. Enchendo a bureta até este traço têm-la preparada para medir o grau hidrotimétrico.

As soluções volumétricas empregadas são a N/25 e se trabalharmos com 100 cc de água obtemos directamente o resultado em graus franceses. Dividindo este número por 5 teremos o resultado em mg/l.

Com este equipamento determinamos:

Anidrido carbónico livre (fenolftaleina e soda N/25); Teor em Ca/Mg (Licor hidrotimétrico de sabão ou tampão K, indicador NET e licor complexométrico); dureza do cálcio (fenolftaleina, soda, cloreto de amónio e licor hidrotimétrico de sabão ou tampão K12, indicador MRX e licor complexométrico); título alcalimétrico simples-total de hidratos alcalinos e metade dos carbonetos-(fenolftaleina e licor alcalimétrico).

Título alcalimétrico total-hidratos, carbonatos e bicarbonatos-(heliantina e licor alcalimétrico); oxidabilidade com o permanganato de potássio; cloreto (nitrato e cromato de potássio); crómio hexavalente; hidrazina; cor das águas na escala PLATINO-COBALTO e turbidimetria em UI. Dentro do âmbito deste capítulo cabem ainda os exames rápidos das matérias filtrantes, no caso de haver tratamento de águas que preveja filtrações através de substâncias que purifiquem por retenção.

Assim teríamos que considerar:

- 1) Medida rápida do poder de troca das resinas permutadoras — o que se faz saturando a resina com permutador de catiões $\text{Cl}_2\text{Ca } 6 \text{ OH}_2$ a 22g/l, permutador de aniões fraco- SOH_2 a 6ml/l e regenerando com ClNa a 120g/l para os catiões, NH_4 22 Bé a 100 ml/l e OHNa a 50 g/l para os aniões.
- 2) Exame rápido dos filtrantes e das areias.
- 3) Perda de carga dos filtrantes e das areias.
- 4) Poder absorvente dos carvões granulados e em pó.
- 5) Determinação das características duma areia, com verificação da granulometria, coeficiente de uniformidade, resistência química, densidades verdadeira e aparente.

Podemos também esquematizar um processo mais antigo mas igualmente eficaz e que não exige tanta despesa.

Para isso faremos as seguintes recomendações:

- a) Caracteres físicos-aspecto, cor, cheiro, sabor e temperatura
- b) Reacção
- c) Quantidade de cloro necessário para depuração
- d) Dureza total.

Complementa-se esta observação sumária com a determinação:

- 1) Resíduo total a 100° — Processo gravimétrico vulgar — Não deve dar resíduo superior a 0,6 g/l.
- 2) Amoníaco livre — Ensaio colorimétrico com o R. de Nessler — Não deve ter amoníaco combinado e amoníaco albuminoídico — Destilação por passagem em carbonato de sódio (combinado), potassa cáustica e permanganato de potássio (albuminoídico) recolhendo o destilado em SO_2H_2 N/200; a que se determina a perda de título.
- 3) Nitritos — Processo colorimétrico c/R. TORMSDORFF — Não deve ter nitritos.
- 4) Nitratos — Processo colorimétrico c/a brucina.
- 5) Cloretos — Processo volumétrico clássico com NO_2Ag e CrO_4K_2 — Não deve mais de 60 mg de cloreto de sódio/litro.
- 6) Sulfatos — Precipitação pelo cloreto de bário em meio clorídrico.
- 7) Matéria orgânica — Aquecimento com carbonato de sódio anidro e permanganato de potássio — Perda de cor por redução.
- 8) Durezas temporária e persistente — Solutos de sabão aferido em frasco hidrotimétrico.
- 9) Ferro — Processo colorimétrico com sulfocianato de potássio em meio clorídrico.
- 10) Pesquisa de gases — Aquecimento com OHNa , acidulação clorídrica
 - a) Fumos brancos c/ CINH_4 — AMONIACO
 - b) Cheiro a ovos podres e enegrecimento do papel de acetato de chumbo — SULFÍDRICO

- c) Cheiro a amêndoas amargas e avermelhadando o papel picrossodado — CIANÍDRICO
- d) Cheiro a enxôfre e descoramento de papel amidado embebido em água de iodo — ANIDRIDO SULFUROSO.
- 11) Pesquisa de metais — Aquecimento com sulfureto de sódio em meio acético — Pesquisam-se assim: Pb; Ag; Fe; Cu; Cd; As; Sb; Ba; Zn. A diferenciação destes catiões não é mais que um problema vulgar da aplicação da MARCHA GERAL DE ANÁLISE DE CATIONES.
- 12) Alcaloides e ptomainas — Emprega-se o reagente de BOUCHARDAT.
- 13) Verificação do Cloro livre 30 minutos após a cloração — Processo colorimétrico com a ortotoluidina.

3 — BACTERIOLOGIA E PARASITOLOGIA

É uma parte importantíssima da análise das águas de consumo, a que englobamos no título em epígrafe.

Com efeito uma água quimicamente aceitável pode ser condenada por exames bacterio-parasitológicos.

As técnicas modernas, tal como em análise química, permitem maiores rapidez, economia de meios e redução de trabalho, apresentando estufas de incubação portáteis para os trabalhos de campo, estufas essas que podem ser ligadas às baterias dos automóveis e que estão dotadas de filtros de retenção embebidos em meios de cultura diversos, o que permite rapidamente iniciar um esquema de análise bacteriológica imediatamente após a colheita.

Nitidamente poderemos diferenciar as bactérias patogénicas que podem aparecer nas águas de consumo, das que sendo transmissíveis pela água, não o são através da água de abastecimento.

Assim considerando para as primeiras um grupo A e para as segundas um grupo B, teremos:

- a) Bacilos da febre tifóide — Bac. de EBERTH ou SALMONELLA THYPHOSA

Paratíficos A e B ou Salmonella paratyphi

Bacilos disentéricos — SHIGELLA DISENTERIAE e PARADISENTERIAE e o Bac. pseudodysenteriae ou de Flexner

Vibrião colérico

Spirobacter icteriae, que produz a doença de Weil

Bactérias coliformes.

- b) Bac. de Koch — Nas águas residuais dos sanatórios, necessitando dum tratamento com um excesso de cloro calculado em mg/l durante uma hora.

Proteus vulgaris — Das águas estagnadas que produz catarros intestinais que se confundem por vezes com febres tifóides.

Pasteurella tularensis — Que produz a tularémia.

Bac. piocianico — Abundante nas águas dos esgotos.

Há que considerar em seguida a possibilidade das transmissões hídricas de virus, embora elas sejam de tal maneira remotas, que só em 3 casos se definiu a transmissão de doenças a virus pela água: um caso de poliomielite no CANADÁ, outro nos ESTADOS UNIDOS e uma epidemia de hepatite na UNIÃO INDIANA, tendo qualquer destes casos origem na infiltração na rede de abastecimento de água de esgotos.

Em certos casos, os banhos em piscinas não tratadas cuidadosamente poderão veicular o adenovirus com particular incidência nos olhos e nas vias respiratórias.

Os vermes, amibas, o histoplasma capsulatum e as algas cianofíceas são também problemas de extraordinária gravidade.

Assim, diferenciando:

VERMES

Tenias solium, saginata e echinococcus; Botriocephalus latus; distoma hep e lanceolata; bilharzia hematobia-Schistosomum mansoni e japonicum; ascaris lumbricoides; oxiuros; eustrongylus gigas; ancilostoma duodenal; filária medinensis e sanguinis e angillula intestinalis.

Além de perigosas hemorragias das vias urinárias e intestinais, podem os vermes serem veículos de graves complicações.

AMIBAS

Perigosíssima a ENTAMOEBA HISTOLYTICA, agente da disenteria amibiana.

HISTOPLASMA CAPSULATUM

Trata-se dum cogumelo microscópico que infesta as canalizações e produz a HISTOPLASMOSE.

ALGAS

Além de colmatarem rapidamente os filtros, se estes não forem precedidos de instalação de floculação e decantação (ASTERIONELLA E PEDIASTRUM) têm particular importância as CIANOFÍCEAS, nomeadamente a POLYCYSTIS-AERUGINOSA, ANABAENA LEMMERMANNI, MICROCYSTIS TÓXICA, NODULARIA SPUMIGENA, que segregam substâncias tóxicas de efeitos comparáveis aos dos cianetos e do arsénico.

Do exposto ressalta imediatamente a necessidade de se efectuar um cuidadoso exame microscópico do sedimento para detecção e identificação destes organismos.

Esse exame pode ser efectuado adicionando à água em estudo cloreto de bário a 10 % e ác. sulfúrico, centrifugando o precipitado e observando o sedimento.

Para o estabelecimento dum esquema bacteriológico poderemos indicar:

- 1) DETERMINAÇÃO QUANTITATIVA DOS AERÓBIOS.
- 2) PESQUISA DE COLIFORMES.

No primeiro caso fazemos uma cultura em gelose fundida a 42-45°, incubando a 37° durante 48 horas, diferentes diluições de água em estudo. Faz-se depois a contagem das colónias desenvolvidas.

A pesquisa dos coliformes faz-se em peptona lactosada com um indicador de meio ácido, havendo por acção do coli, fermentação gasosa e com libertação de ácido láctico a partir da lactose do meio, dando-se mudança de cor.

Devemos ainda determinar os TÍTULOS TERMÓFILO e COLIBACILAR.

O primeiro efectua-se semeando em caldo de carne diferentes volumes de água, incubando em seguida a 37° durante 48 horas. Exprime-se como o volume de água que ainda contém uma bactéria capaz de se desenvolver nas condições

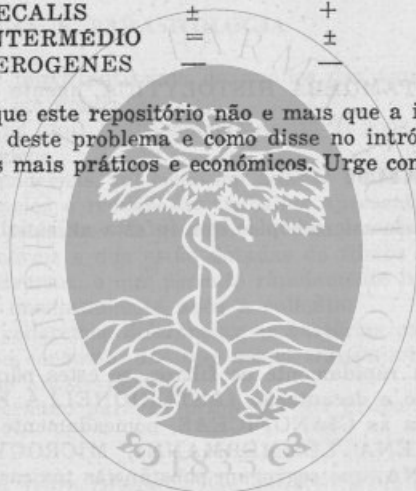
atrás referidas. No título COLIBACILAR empregam-se os mesmos volumes e diluições da água em estudo, as mesmas condições de incubação, mas emprega-se água de peptonas lactosada, indicador e tubos de fermentação. Exprime-se como o volume de água que contém coli suficiente, para nessas condições fermentar a lactose.

Podemos ainda fazer a distinção dos coliformes, semeando um volume correspondente à diluição imediatamente inferior à que corresponde ao TÍTULO CLIBACILAR no meio de ENDO.

Procura-se uma colónia GRAM-NEGATIVA e repica-se segundo o esquema:

	Indol.	V. Metilo	Koser	V. Proskauer
COLI FECALIS	±	+	—	=
» INTERMÉDIO	=	±	+	—
» AEROGENES	—	—	+	+

É evidente que este repositório não é mais que a indicação dum critério pessoal para solução deste problema e como disse no intróito, haverá porventura um cento de esquemas mais práticos e económicos. Urge comunicá-los.



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

DOSEAMENTO DO COBRE

ARTUR DE CASTRO RODRIGUES

Licenciado em Farmácia

- 1 Processo complexométrico para doseamento do teor em cobre num óxido de cobre, matéria-prima da indústria de tintas.
- 2 Processo colorimétrico para determinação do teor de cobre em premix mineral e alimentos compostos para animais.

Nos nossos trabalhos de controle de qualidade de matérias-primas e produtos fabricados, chamou-nos a atenção o cobre pela morosidade dos processos em uso para sua determinação.

Do seu estudo surgiram das técnicas rápidas, económicas e de fácil execução que passamos a expor.

1. MÉTODO COMPLEXOMÉTRICO PARA DOSEAMENTO DE COBRE NUM ÓXIDO DE COBRE

Tornava-se necessário, para verificação das especificações de origem, determinar o teor em cobre dum óxido de cobre, pigmento vermelho, empregado na indústria de tintas.

O método empregado na altura e que passamos a descrever, pela sua morosidade, atrasava o serviço do laboratório e simultaneamente o fabril.

Este atraso avalia-se facilmente por análise da técnica em uso.

- 1 — Pesagem rigorosa de duas amostras de óxido de cobre (0,1 a 0,2 gramas).
- 2 — Ataque do pigmento com NO_3H concentrado (com libertação de vapores nitrosos, o que exigia cuidados especiais de manejo).
- 3 — Aquecimento à ebulição da solução resultante depois de diluída com o dobro do volume e de se ter feito a lavagem por arrastamento do vidro de relógio onde se efectuou a pesagem.
- 4 — Adição de OHK até precipitado castanho de $(\text{OH})_2\text{Cu}$. Esta adição exige certo cuidado pois um excesso do precipitante dissolve o precipitado.
- 5 — Filtração a quente.
- 6 — Lavagem de copo, varetas e filtro com água destilada quente.

Punha-se então o problema da lentidão da reacção do ião cúprico com o PAN, que se resolveu na prática aquecendo o solvente do complexo, o álcool propílico. Assim estabeleceu-se a técnica seguinte:

REAGENTES

- 1 — ÁCIDO CLORÍDRICO NORMAL-SOLVENTE DO ÓXIDO DE COBRE
- 2 — ÁLCOOL ISOPROPÍLICO
- 3 — AMÓNIA
- 4 — INDICADOR PAN-Dissolver 0,05 gramas em 10 ml de álcool etílico
- 5 — EDTA 0,05 m

DESCRIÇÃO DO MÉTODO

- 1 — Pesámos cerca de 0,1 gramas do pigmento em estudo para completa dissolução do cobre.
- 2 — Dissolvemos o pigmento em 25 ml de CIH N, aquecendo até completa dissolução do cobre.
- 3 — Juntámos 100 ml de álcool isopropílico quente.
- 4 — Tamponámos o meio com amónia, juntando cerca de 5 ml.
- 5 — Juntámos 5 gotas do indicador (uma gota para cada fracção de 25 ml da solução).
- 6 — Titulámos com EDTA 0,05 M até mudança de violeta para verde.

CÁLCULO

$$\text{Cu \%} = A \text{ ml de EDTA} \times 0,05 \times 6,354/p$$

$$N \times V = p/\text{meq Cu} \times 1/100$$

$$N \times V = p/0,001 \text{ Cu} \times 0,01$$

$$N \times V = 10 \text{ p/Cu}$$

$$\text{Cu} = 63,54$$

$$\text{Cu \%} = A \times M \times 6,354/p$$

2. PROCESSO COLORIMÉTRICO PARA DETERMINAÇÃO DO TEOR EM COBRE EM PREMIX MINERAL E ALIMENTOS COMPOSTOS PARA ANIMAIS

Os alimentos compostos para animais contém na sua parte mineral quantidades fixas de cobre, cujo doseamento se reveste de assinalável interesse, não só por serem prejudiciais as carências, como também o são os excessos, que muitas vezes conduzem a perigosíssimas intoxicações.

Estão integradas neste esquema com particular acuidade as intoxicações das aves e leitões.

Deste modo, empregando-se essencialmente o SULFATO DE COBRE com concentrações que variam entre 25 e 36 % de COBRE e torneado o problema do controle destes teores na matéria-prima, empregando um processo volumétrico, doseando o excesso de iodo libertado por um soluto decinormal de iodeto de potássio, com um soluto decinormal de hipossulfito de sódio, em presença do cozimento de amido, havia que resolver o problema do doseamento do metal no premix mineral a introduzir na ração, fazendo-o em presença de POTÁSSIO, CÁLCIO, FERRO, COBALTO, SÓDIO, MAGNÉSIO, MANGANÊS e ZINCO e em quantidades da ordem das 5 p.p.m. no caso dos suínos e 3 p.p.m. nas aves.

A I. U. P. A. C., sigla da UNIÃO INTERNACIONAL DE QUÍMICA PURA E APLICADA prevê um método espectrofotométrico empregando soluções do com-

plexo formado pelo cobre com o dietiltiocarbamato de sódio, comparando-as com soluções padrões com teores de cobre conhecidos.

Este método de aplicação generalizada para todos os alimentos, além de morno tem só interesse quando se tratam de determinações de quantidades muito reduzidas de cobre, e provenientes duma maneira geral dos fitofármacos utilizados nos cultivos, contactos com utensílios de fabrico, recipientes de acondicionamento ou ainda adicionadas para reverdecimento, como é o caso das conservas de verduras e legumes verdes.

Por tudo isto pensámos num processo colorimétrico, que nos desse uma precisão semelhante e em que o tempo gasto fosse sensivelmente reduzido.

Procurámos então um reagente que desse com o cobre um complexo corado que permitisse a comparação colorimétrica com um padrão branco. Dessa comparação e entrando no cálculo com o factor do colorimetro determinado com o SULFATO COBRE p.a. chegaríamos ao nosso objectivo.

Escolhemos assim o DIBENZILDITIOCARBAMATO DE ZINCO, de fórmula bruta $[(C_6H_5CH_2)_2NCS_2]_2Zn$ em solução em TETRACLORETO DE CARBONO p.a.

REAGENTES

1 — TETRACLORETO DE CARBONO p.a. CCl_4

2 — REAGENTES DO COBRE

Dissolvemos 50 mg de DIBENZILDITIOCARBAMATO DE ZINCO em 500 cc. de TETRACLORETO DE CARBONO p.a. Filtramos e conservámos em frasco de vidro escuro, ao abrigo da luz.

3 — SOLUÇÃO DE NITRATO DE MAGNÉSIO

Dissolvemos 150 gramas de NITRATO DE MAGNÉSIO $(NO_3)_2Mg$ p.a. em água destilada com 50 cc. de ÁCIDO AZÓTICO 7,5N. Completámos o volume até 1.000 ml com água destilada.

4 — ÁCIDO SULFÚRICO 4N

Prudentemente diluimos 112 ml de SO_3H_2 96 % p.a. com água destilada e completámos o volume de 1.000 ml.

EXECUÇÃO DO MÉTODO

1 — MISTURAS MINERAIS

Podem ser dissolvidas directamente na água com ácido mineral e levadas por diluição à concentração ideal para a colorimetria, ou seja de 120 a 200 gama de Cu em 100 ml (0,12 a 0,20 mg por 100 ml).

Se se trata duma mistura de minerais que deve conter 2,5 % de cobre pesam-se rigorosamente 2 a 3 gramas da mistura (p) e transferem-se para um balão aferido de 1.000 ml. Juntam-se 150 ml de SO_3H_2 4N e 100 ml de água, e ferve-se durante 20 minutos.

Arrefece-se, completa-se o volume com água destilada até 1.000 ml mistura-se bem e filtra-se.

Deste filtrado, pipetam-se 25 ml para outro balão le 1.000 ml e dilui-se de novo a 1.000 ml.

Desta diluição tomam-se 25 cc. para uma ampola de decantação de 25 ml.

Se o teor em cobre é inferior, por ex. da ordem de 0,1 %, pesam-se 6 gramas, ferverem-se com 250 ml de ácido e 200 de água, tomam-se 50 ml do filtrado que se diluiu para um litro e finalmente faz-se a toma de ensaio de 25 ml.

No 1.º caso o FACTOR DE DILUIÇÃO será 1.600 e no 2.º será 200.

2 — ALIMENTOS COMPOSTOS

Faz-se a moagem da amostra no moinho laboratorial empregando um crivo de 1 mm. Mistura-se bem o produto moído e pesam-se 6 gramas (p) para um cadinho de quartzo bem limpo e tarado.

Carboniza-se à chama e deixa-se arrefecer.

Pipetam-se sobre o resíduo carbonizado 5 ml da solução de NITRATO DE MAGNÉSIO, e vapora-se à secura e incinera-se na mufla a 600° até cinzas brancas.

Adicionam-se então 20 ml de SO_4H_2 4N e reduz-se o volume por evaporação em B. M. fervente, até 5 cc. Adicionam-se novamente 20 ml de SO_4H_2 e ferve-se durante uns segundos.

Passa-se o conteúdo do cadinho para um balão de 1.000 ml se se supõe ser o teor em cobre muito elevado (FACTOR DE DILUIÇÃO 40) se se supõe médio para um balão de 200 ml (FACTOR DE DILUIÇÃO 8) e se supõe baixo directamente para a ampola de decantação.

No caso dos valores elevados e médios completam-se os volumes dos balões com água destilada, após se ter feito lavagem com 50 ml duma mistura de SO_4H_2 e água.

Destas diluições fazem-se tomas de ensaio de 25 ml para ampola de decantação de 250 ml.

DETERMINAÇÃO COLORIMÉTRICA

Na ampola de decantação que contém 25 ml da solução diluída da amostra juntam-se:

- 1 — 100 ml de água destilada
- 2 — 25 ml de ácido sulfúrico 4N p.a.
- 3 — 30 ml do REAGENTE DO COBRE

Agita-se vigorosamente durante dois minutos. Separa-se o tetracloreto de carbono por decantação e filtra-se a fracção recolhida.

Simultaneamente prepara-se o ensaio a branco com 125 ml de água destilada, 25 ml de SO_4H_2 4N e 30 ml do REAGENTE DO COBRE.

Mede-se em cuvete de 1 cm a 440 mmu. Obtem-se a extinção E.

CONCENTRADO MINERAL

$\text{Cu } \%$ = E. Factor de diluição/10 000

ALIMENTOS COMPOSTOS

Cu p.p.m. = E. F/p. Factor de diluição

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

DOSAGEM DA ADENOSILCOBALAMINA (FORMA COENZIMÁTICA DA VITAMINA B₁₂) PELO MÉTODO ENZIMÁTICO (*)

WARNA GIÃO FIALHO e MARIA ARMINDA PINTO TEIXEIRA

CARACTERÍSTICAS FÍSICO-QUÍMICAS, BIOQUÍMICAS E QUÍMICAS

A adenosilcobalamina (ADC) é a forma coenzimática fisiológica que a vitamina B₁₂ toma previamente quando é acumulada no fígado. As suas propriedades vitamínicas, farmacológicas e terapêuticas, no seu conjunto, podem sobrepor-se às da ciano e hidroxicobalamina, nalguns sectores, tendo, porém, uma maior actividade.

A sua toxicidade é nula e óptima a sua tolerância.

A identificação das primeiras formas coenzimáticas de estrutura cobalaminica foi realizada, em culturas bacterianas, por BARKER e col. (1958-60) e WEISSBACH e col. (1959-60). Extractos de *Clostridium Tetanomorphum*, isentos de células, catalizam algumas das reacções orgânicas, graças à intervenção de enzimas que foram isoladas e estudadas. Demonstrou-se que estes extractos contêm coenzima B₁₂.

TOOBY e BRAKER (1961) assinalaram, no fígado dos mamíferos, um coenzima e demonstraram que 48-72% das cobalaminas deste órgão eram armazenadas sob esta forma. Este coenzima era facilmente alterado pela acção dos agentes físicos (luz) e químicos, entre os quais podemos mencionar os ácidos e os iões CN que o transformam em cianocobalamina. Por este motivo, a sua presença no fígado dos mamíferos foi ignorada, até há pouco tempo, uma vez que aqueles iões são usados correntemente na preparação de extractos hepáticos.

Após notáveis esforços para a identificação da estrutura química deste coenzima, demonstrou-se que corresponde à adenosilcobalamina (5-6-dimetilbenzimidazol-5-desoxiadenosilcobalamida).

Esta molécula é diferente da ciacobalamina por possuir um radical 5'-desoxiadenosilo em lugar do radical CN ligado ao cobalto do núcleo porfirínico.

(*) Trabalho realizado nos Laboratórios JABA — Lisboa.

Este coenzima, cujas características foram demonstradas pela primeira vez por POWELKIEWIEZ e col. (1960) é, no todo, análogo estruturalmente à vitamina B₁₂. A síntese da ADC a partir da vitamina B₁₂ é realizada, fisiologicamente, pelos tecidos do organismo dos mamíferos. Com toda a probabilidade esta síntese é realizada no fígado (donde a cianocobalamina é libertada do radical CN), pois existem dados experimentais que indicam que este processo pode realizar-se na parede intestinal, LATNER e col. (1962); ELLENBOGEN e HIGHLEY (1963).

Estudos realizados em culturas bacterianas, demonstraram que a ADC é activa nos seguintes processos bioquímicos:

- 1 — isomerização do glutamato em β -metilaspártato;
- 2 — isomerização do metilmalonil-coenzima A em succinil coenzima A;
- 3 — conversão dos dois em desoxialdeídos;
- 4 — transformação da etanolamina em aldeído acético e amoníaco;
- 5 — transformação dos ribonucleotídeos em desoxirribonucleotídeos;
- 6 — fermentação da lisina em ácidos gordos e amoníaco.

Só o segundo processo bioquímico parece ter importância no organismo dos mamíferos e admite-se que tenha importância na utilização metabólica do propionato quando associado à biotina (STADTMAN e col, 1960). O coenzima B₁₂ apresenta uma afinidade marcada para os tecidos orgânicos, particularmente para o fígado. Esta afinidade é, seguramente, superior à da cianocobalamina mas, provávelmente, idêntica à da hidroxicobalamina, mas é absorvido com certa dificuldade pelo tubo gastrintestinal, mesmo em presença do factor intrínseco.

A hidroxicobalamina deve ser considerada o precursor natural da Adenosilcobalamina, tal como constitui o seu primeiro produto de degradação.

BRANDY e BARKER obtiveram a síntese da Adenosilcobalamina a partir de culturas bacterianas (*Propionibacterium Shermanii*), utilizando quer a cianocobalamina quer a hidroxicobalamina. Para que a síntese se verifique, é necessário que o meio contenha ATP, FAD, glutatião reduzido e DPNH.

PARTE EXPERIMENTAL

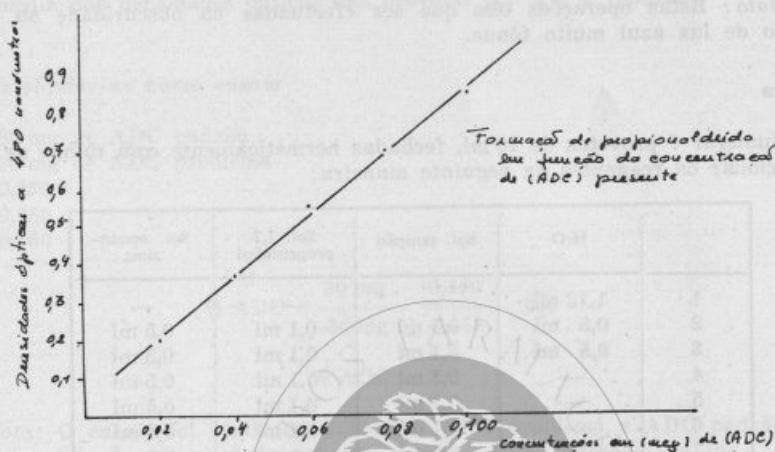
Princípio do método enzimático

— A diol desidrase (enzima extraído das células do *Aerobacter Aerogenes* ATCC 8724), em presença de ADC e em condições rigorosamente estabelecidas, transforma o 1,2-propanodiol em propionaldeído.

— A quantidade de aldeído produzida é directamente proporcional à concentração de ADC presente, sendo, portanto, possível usar a reacção para dosear quantitativamente a ADC.

— O propionaldeído obtido é transformado quantitativamente no seu derivado 2,4-dinitrofenil-hidrazona, susceptível de determinação colorimétrica em 480 nanómetros.

Nota: Esta determinação é muito delicada sendo necessário trabalhar com o maior cuidado.



Reagentes

- (1) 1,2-propanodiol p.a. — solução aquosa a 10 % P/v.
- (2) Solução tampão — dissolver 6,97 g, rigorosamente pesados, de fosfato de potássio bibásico p.a. em 900 ml de água destilada. Ajustar o pH a 8 com ácido fosfórico p.a. diluído a 1:5 P/v e completar o volume de 1000 ml com água destilada.
- (3) Metanol isento de carbonilos — adicionar a 3000 ml de metanol p.a. 5 g de 2,4-dinitrofenil-hidrazina p.a. e 0,5 ml de ácido clorídrico p.a. Deixar em contacto durante 2 horas. Proceder à destilação com uma coluna de Vigreux. O destilado, que deve ser incolor, é guardado e conservado num frasco de vidro escuro bem fechado.
- (4) Solução de 2,4-dinitrofenil-hidrazina p.a. — dissolver 50 mg de 2,4-dinitrofenil-hidrazina p.a., cristalizada 2 vezes em metanol isento de carbonilos, em 50 ml deste solvente. Preparar na ocasião do emprego.
- (5) Potassa alcoólica — dissolver 10 g de hidróxido de potássio em 20 ml de água destilada; deixar arrefecer e completar o volume de 100 ml com metanol isento de carbonilos. Guardar em recipiente hermeticamente fechado.
- (6) Ácido clorídrico p.a.
- (7) Solução apoenzima — adicionar, exactamente, 3 ml de água destilada a uma ampola de liofilizado «CoB₁₂ apoenzima». Agitar até obter uma suspensão homogénea. Preparar na ocasião do emprego.
- (8) Solução de adenosilcobalamina «standard» — pesar rigorosamente 30 mg de «adenosilcobalamina 'standard'» e dissolver em 1000 ml de água destilada:
 - tomar, quantitativamente, 10 ml desta solução e diluir a 500 ml com o mesmo solvente;
 - tomar, de novo quantitativamente, 10 ml desta diluição e completar o volume de 100 com água destilada.

A solução final, aquosa, tem uma concentração de 0,60 γ /ml.

- (9) Solução de adenosilcobalamina problema — pesar, rigorosamente, cerca de 30 mg da substância problema e dissolvê-los em 1000 ml de água destilada.

Proceder às mesmas diluições efectuadas para o padrão.

Nota: Estas operações têm que ser efectuadas na obscuridade ou com o auxílio de luz azul muito ténue.

Técnica

Numerar 7 provetas de 10 ml, fechadas herméticamente com rolhas de teflon e, adicionar os reagentes da seguinte maneira:

	H ₂ O	Sol. tampão	Sol. 1,2 propanodiol	Sol. apoenzima
1	1,12 ml	—	—	—
2	0,5 ml	0,1 ml	0,1 ml	0,5 ml
3	0,5 ml	0,1 ml	0,1 ml	0,5 ml
4	—	0,1 ml	0,1 ml	0,5 ml
5	—	0,1 ml	0,1 ml	0,5 ml
6	—	0,1 ml	0,1 ml	0,5 ml
7	—	0,1 ml	0,1 ml	0,5 ml

Nota: Trabalhar na obscuridade.

Colocar a proveta n.º 2 num banho de água termostatado a 30 °C e tomar nota do tempo (zero). Com intervalos regulares de 2 minutos colocar as outras provetas, depois de haver adicionado às provetas n.ºs 4 e 5 imediatamente antes de as colocar no banho, 0,5 ml de solução a dosear (problema) e, às provetas n.ºs 6 e 7, 0,5 ml de solução de adenosilcobalamina «standard».

Todas as provetas terão que ficar a 37 °C durante 45 minutos exactos e, à medida que se vão retirando do banho, colocam-se, imediatamente, num banho de gelo. Ao terminar esta operação pode-se trabalhar já com luz natural.

Adicionar, a cada proveta, 11 gotas de ácido clorídrico e 1 ml de solução de 2,4 dinitrofenil-hidrazina deixando-as à temperatura ambiente durante 1 hora, aproximadamente. Sempre pela mesma ordem adicionar, após este tempo, a cada proveta, com intervalos regulares de 3 minutos e agitando bem após cada adição, 5 ml de potassa alcoólica.

Verifica-se o aparecimento de uma coloração castanho-avermelhada.

Transferir o conteúdo das provetas para tubos de centrífuga. Centrifugar até obter um sobrenadante límpido.

Após 45 minutos, com intervalos de 3 minutos, e seguindo sempre a mesma ordem, ler as extinções no espectrofotómetro em 480 nanómetros utilizando como branco o conteúdo da proveta n.º 1 e usando tintas de 1 cm de espessura.

A actividade percentual da amostra, referida ao padrão (ADC) é calculada do seguinte modo:

Cálculos

$$\% \text{ ADC} = \frac{P}{P'} \cdot \frac{(M' - M)}{(M'' - M)} \cdot 100$$

P — peso em mg de ADC padrão

P' — peso em mg de ADC problema

- M — média das densidades ópticas das provetas n.ºs 2 e 3 (reagentes)
 M' — média das densidades ópticas das provetas n.ºs 4 e 5 (problema)
 M'' — média das densidades ópticas das provetas n.ºs 6 e 7 (padrão)

Valores obtidos no nosso ensaio

- P — 30 mg de ADC padrão
 P' — 30 mg de ADC problema
 M — 0,250
 M' — 0,460
 M'' — 0,460

$$\% \text{ ADC} = \frac{30 \text{ mg}}{30 \text{ mg}} \cdot \frac{0,460}{0,460} \cdot 100$$

$$\% \text{ ADC} = 100$$

Nota: O ensaio foi realizado utilizando ADC problema e ADC padrão previamente exsicados durante duas horas no vazio e na ausência da luz.

A fim de verificarmos a exactidão do método, confirmámo-lo pelos métodos a seguir mencionados.

Método espectrofotométrico

Pesar cuidadosamente cerca de 30 mg de ADC e dissolvê-los em solução de acetato de sódio 0,03 M (pH = 6,7) e completar o volume de 1000 ml.

Determinar a densidade óptica em 338 nanómetros usando como branco solução de acetato de sódio 0,03 M.

$$E_{1\%}^{1 \text{ cm}} = 80 \quad \text{a } 338 \text{ nm}$$

Cálculos

- D — densidade óptica lida
 P — peso de ADC problema

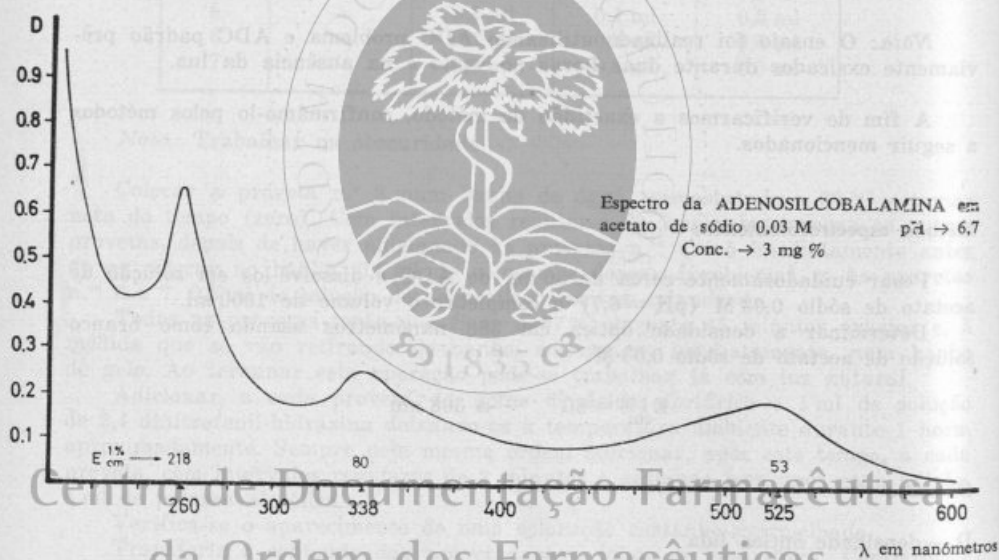
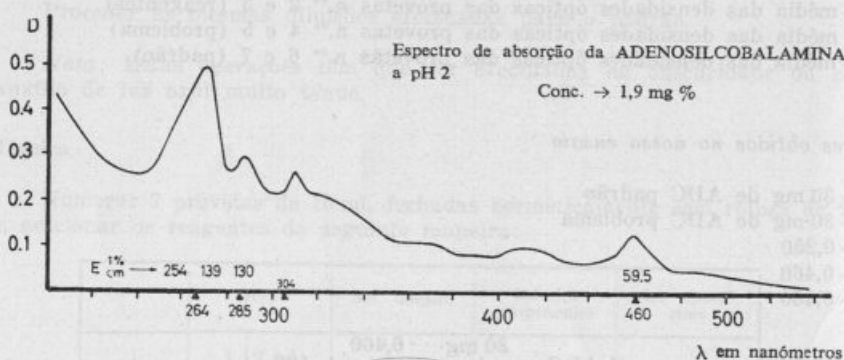
$$\% \text{ ADC} = \frac{D \cdot 10^3}{P \cdot 80} \cdot 100$$

Valores obtidos no nosso ensaio

- D — 0,225
 P — 3 mg
 Humidade = 5 %

$$\% \text{ ADC} = \frac{0,225 \cdot 10^3}{80 \cdot 2,85}$$

$$\% \text{ ADC} = 98,6$$



Relações de absorções

Sobre a solução anterior (30 γ /ml) efectuar as leituras das absorções nos máximos a 260, 375 e 525 nm.

Os valores das relações D_{375}/D_{260} e D_{525}/D_{260} terão que ser respectivamente 0,31 e 0,23.

Nota: As relações de densidade óptica que obtivemos foram precisamente estas.

Cromatografia em camada delgada

Placas de gel de sílica activadas na estufa a 100 °C durante 2 horas.

Solvente

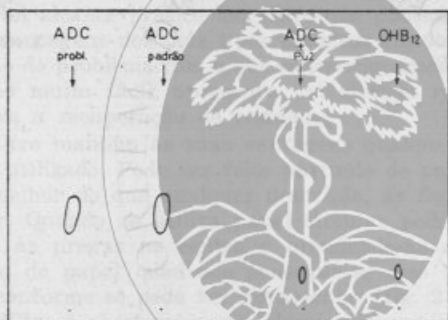
Metanol	20
Acetato de sódio 0,03 M	80

Concentração das soluções — 300 γ /ml

Tempo de desenvolvimento — 40 m

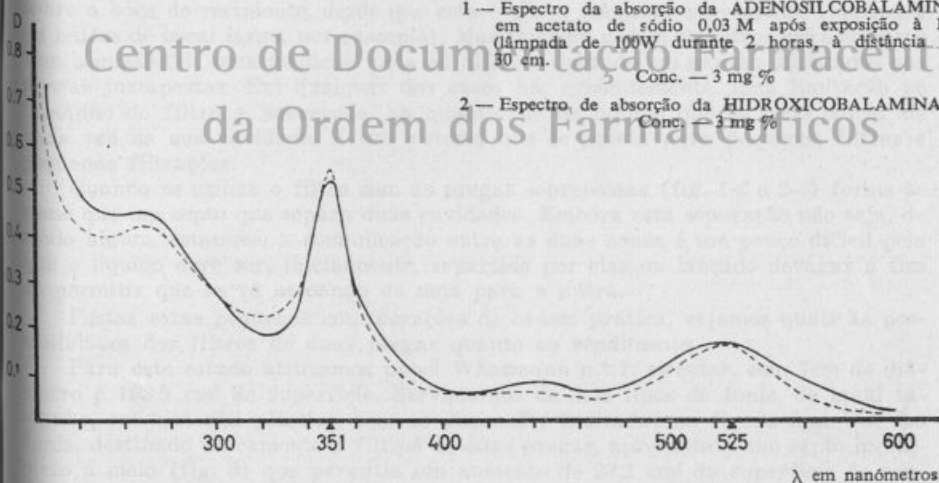
Cromatografia efectuada na ausência de luz

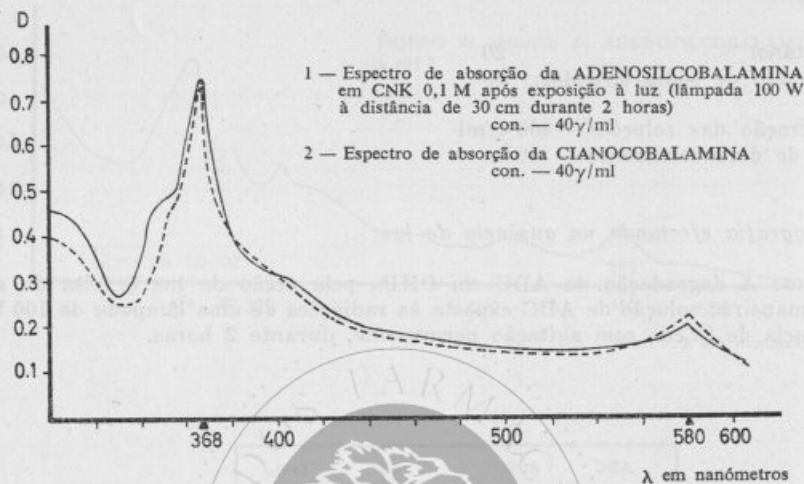
Nota: A degradação da ADC em OHB₁₂ pela acção da luz é feita da seguinte maneira: solução de ADC exposta às radiações de uma lâmpada de 100 W, à distância de 30 cm, com agitação permanente, durante 2 horas.



1 — Espectro da absorção da ADENOSILCOBALAMINA em acetato de sódio 0,03 M após exposição à luz (lâmpada de 100W durante 2 horas, à distância de 30 cm).
Conc. — 3 mg %

2 — Espectro de absorção da HIDROXICOBALAMINA
Conc. — 3 mg %





Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

UM NOVO TIPO DE FILTRO DE PAPEL

A. DE ALBUQUERQUE

Os dois tipos de filtros de papel que correntemente se utilizam na prática são, como se sabe, o filtro liso, sem pregas, e o filtro de pregas (usualmente, 17).

O primeiro é de execução mais rápida e fácil e estará, ainda, especialmente indicado quando se pretende recolher o resíduo de uma filtração. O segundo, de muito maior rendimento é, todavia, de confecção mais complicada e morosa, pelo que se sacrifica muitas vezes a velocidade de filtração à rapidez da montagem.

Seria de inegável alcance prático um filtro que pudesse aliar, pelo menos em certa extensão, as vantagens dos dois tipos clássicos citados. Supomos ter contribuído para a solução do problema com o que convençionamos chamar *filtro de duas pregas*; de execução muito fácil, apresenta um elevado rendimento, e presta-se admiravelmente para a recuperação de resíduos.

Este tipo de filtro mantém as suas vantagens qualquer que seja a dimensão ou o tipo do papel utilizado. Pode ser feito partindo de papel cortado em círculo ou em quadrado; melhor do que qualquer descrição, as figuras 1 e 2 ilustram a maneira de o fazer. Quando se utiliza papel circular pode manter-se facilmente armado justapondo as pregas no centro e prendendo-as com um vulgar «clip» (fig. 1-f); partindo de papel quadrado consegue-se esse resultado dobrando as pontas das pregas conforme se pode ver no desenho (fig. 2-e). É muito fácil, por outro lado, dar ao filtro a abertura que se deseja e regular, assim, a sua adaptabilidade ao funil.

Entre outras pequenas vantagens que este filtro de duas pregas apresenta está a de dispensar, em certos casos, o uso do funil. Filtros pequenos, que se mantêm enformados fixando as pregas ao centro, podem ser colocados directamente sobre a boca do recipiente, desde que esta tenha o diâmetro conveniente (matrizes ou balões de bocal largo, por exemplo). Mas também podem os filtros ser suspensos com o auxílio de uma pequena mola ou alfinete dobrado em gancho adaptados nas pregas justapostas. Em qualquer dos casos há, evidentemente, uma limitação no tamanho do filtro e, sobretudo, na quantidade de líquido que se pode lançar de cada vez na sua cavidade. É um sistema que se presta para pequenos filtros e pequenas filtrações.

Quando se utiliza o filtro com as pregas sobrepostas (fig. 1-f e 2-e) forma-se como que um septo que separa duas cavidades. Embora esta separação não seja, de modo algum, estanque, a comunicação entre as duas zonas é um pouco difícil pelo que o líquido deve ser, inicialmente, repartido por elas ou lançado devagar a fim de permitir que se vá escoando de uma para a outra.

Postas estas pequenas considerações de ordem prática, vejamos quais as possibilidades dos filtros de duas pregas quanto ao rendimento.

Para este estudo utilizamos papel Whatmann n.º 1, circular, com 7cm de diâmetro e 153,9 cm² de superfície. Servimo-nos de dois tipos de funis, de igual tamanho, em material plástico, com as dimensões indicadas na figura 3-a. Um dos funis, destinado unicamente a filtros de duas pregas, apresentava um septo incompleto a meio (fig. 3) que permitia um aumento de 23,1 cm² da superfície de contacto com o filtro. Esta pequena modificação revelou-se de apreciável vantagem, visto que nos filtros de pregas (e isto é muito notório nos tipos clássicos) há um

apagamento parcial das pregas depois do papel humedecido pelo líquido, o que resulta numa quebra apreciável da superfície útil de filtração.

Como líquido a filtrar utilizamos 50 ml de água destilada que foram lançados de uma só vez na cavidade do filtro, iniciando-se, simultaneamente, a contagem dos tempos. Numa série de ensaios servimo-nos de filtros secos, enquanto que noutra os filtros foram previamente humedecidos com água destilada e, depois, bem escurridos. A finalidade desta operação foi a de estudar a influência, na fil-

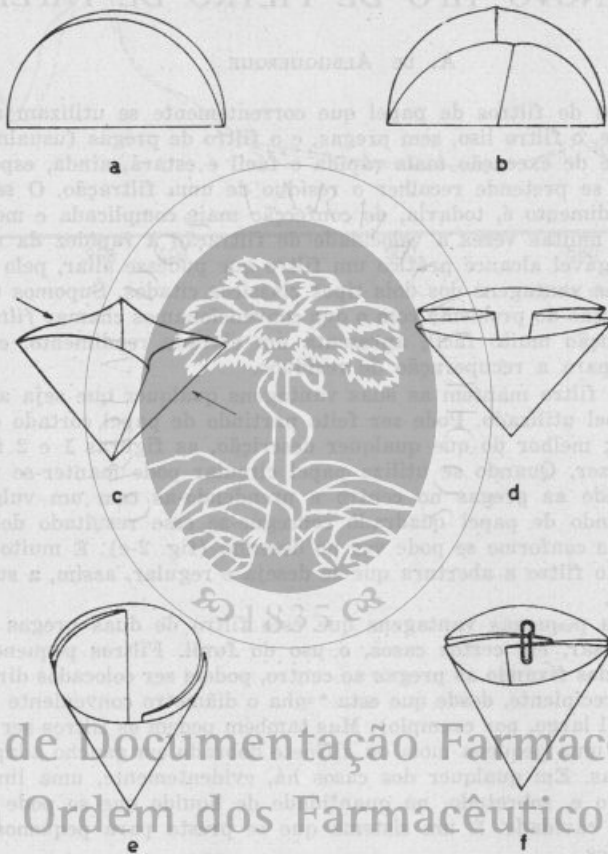


Fig. 1

tração, da adaptabilidade do filtro ao funil e a do apagamento das pregas resultante do humedecimento do papel.

Os resultados dos nossos ensaios encontram-se distribuídos nos quadros I, II e III, aos quais correspondem, respectivamente, os gráficos I, II e III. Praticamente dispensam comentários. Torna-se bem evidente que os filtros sem pregas, de tipo corrente, são os que permitem uma filtração menos rápida; ao fim de 220 segundos tinham-se recolhido apenas 45 ml dos 50 ml utilizados, contra 47,5 ml em cerca de metade do tempo nos casos dos filtros de pregas clássicos e de duas pregas. Pode ver-se, também, que estes últimos permitem rendimentos e uma velocidade de filtração que se aproximam das dos filtros de 17 pregas que utilizamos, sobretudo quando se usam funis com septo. Os resultados são, ainda, mais aproximados com

filtros previamente humedecidos, o que está relacionado com a alteração das pregas a que já aludimos. Este facto leva-nos a admitir uma redução das possibilidades do filtro clássico quando se destina a grandes volumes, o que tem constituído, todavia, uma das suas principais indicações. Com o filtro de duas pregas acontece o mesmo que com o filtro liso vulgar, isto é, o rendimento (à margem, evidentemente, de fenómenos de colmatação) não diminui, antes pelo contrário, depois do papel estar bem humedecido e ter absorvido, portanto, todo o líquido que é capaz.

Pelo exposto e de acordo com os dados apresentados, cremos poder concluir-se pela vantagem prática dos filtros de duas pregas, os quais podem ser utilizados para fins gerais em substituição dos tipos clássicos.

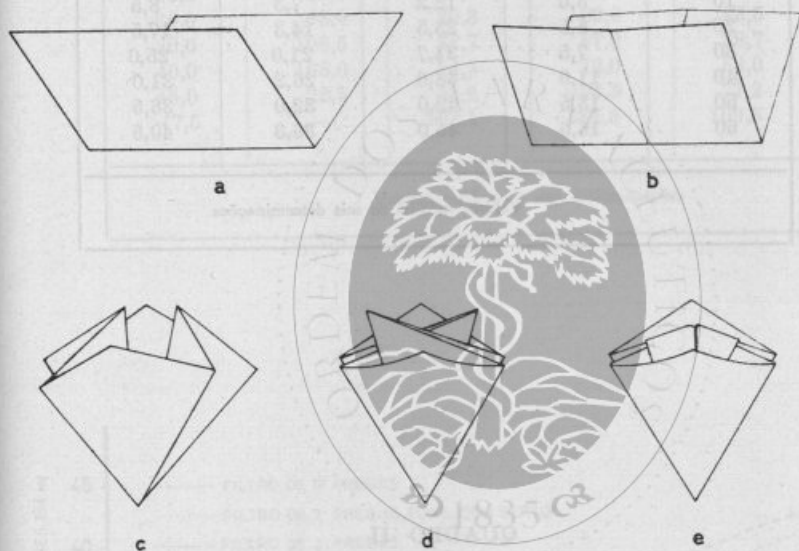


Fig. 2

Centro de Documentação Farmacêutica

da Ordem dos Farmacêuticos

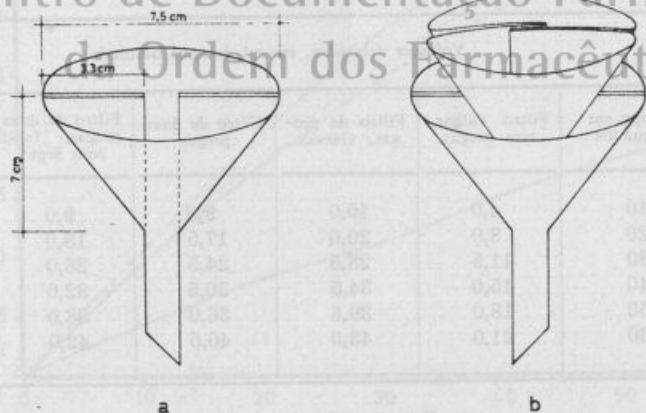


Fig. 3

QUADRO I

Débitos de diferentes tipos de filtros, secos

Volumens debitados, em ml de água destilada				
Tempo em segundos	Filtro vulgar, sem pregas	Filtro de pregas, clássico	Filtro de duas pregas	Filtro de duas pregas, funil com septo
10	3,0	12,2	7,3	8,5
20	5,5	23,5	14,3	17,5
30	7,5	31,7	21,0	25,0
40	11,0	38,0	26,2	31,0
50	13,5	42,0	32,0	36,5
60	16,0	45,0	36,3	40,5
Valores médios de seis determinações				

QUADRO II

Débitos de diferentes tipos de filtros, previamente humedecidos com água destilada

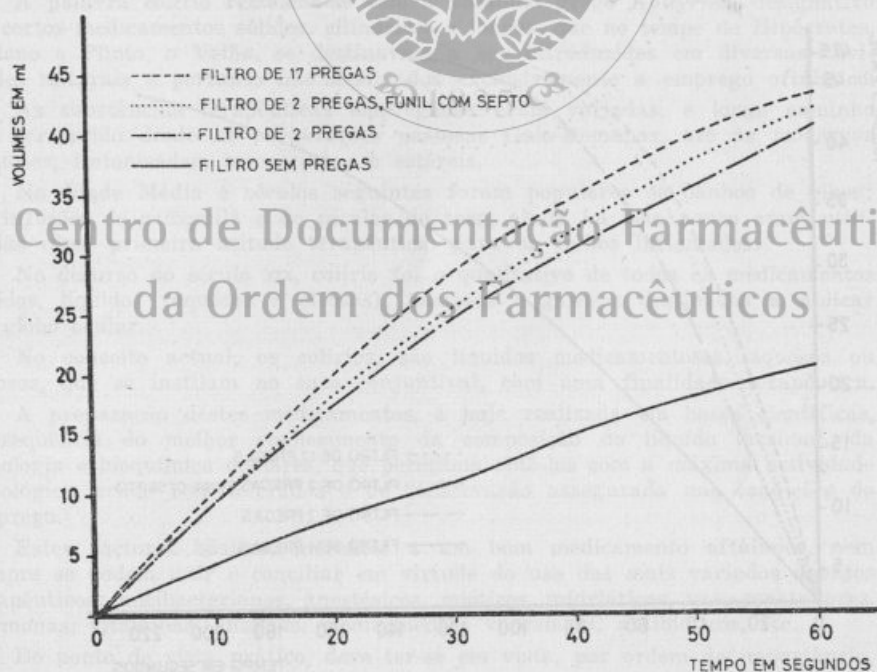
Volumens debitados, em ml de água destilada				
Tempo em segundos	Filtro vulgar, sem pregas	Filtro de pregas, clássico	Filtro de duas pregas	Filtro de duas pregas, funil com septo
10	4,0	10,0	9,0	9,0
20	8,0	20,0	17,5	18,0
30	11,5	28,5	24,5	26,0
40	15,0	34,5	30,5	32,0
50	18,0	39,5	36,0	38,0
60	21,0	43,0	40,5	42,0
Valores médios de seis determinações				

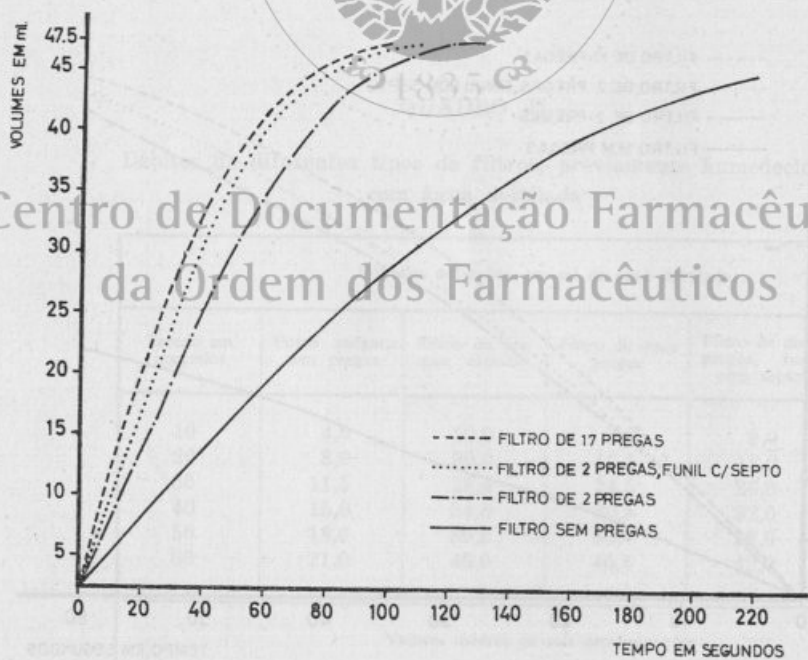
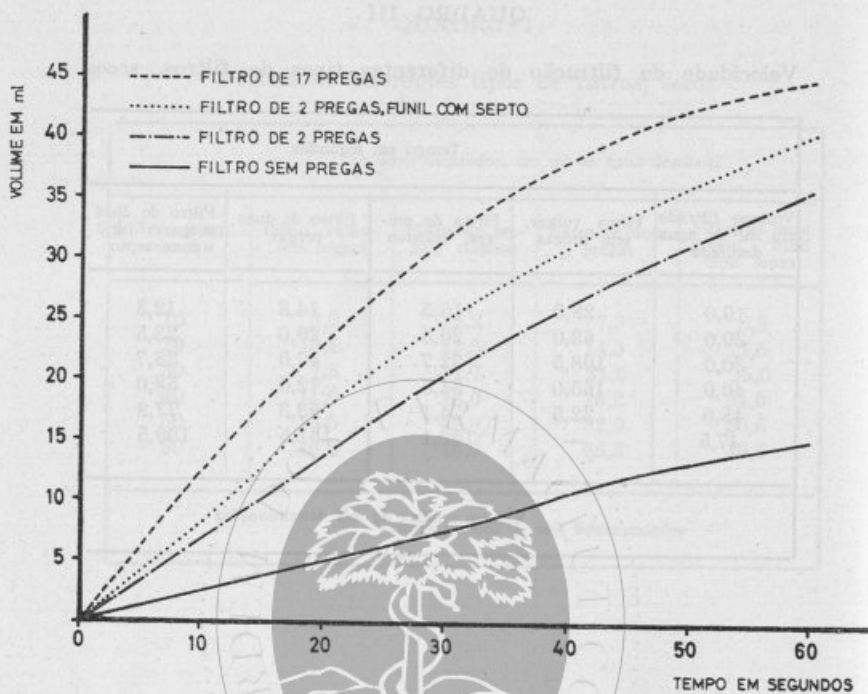
QUADRO III

Velocidade de filtração de diferentes tipos de filtros, secos

Tempo em segundos				
Volume filtrado em ml de água destilada	Filtro vulgar, sem pregas	Filtro de pregas, clássico	Filtro de duas pregas	Filtro de duas pregas, funil com septo
10,0	28,0	10,5	14,3	12,3
20,0	63,0	20,3	29,0	23,5
30,0	108,5	32,7	47,0	38,7
40,0	165,0	54,5	72,0	58,0
45,0	22,5	74,1	93,3	77,2
47,5	—	102,1	131,5	109,5

Valores médios de seis determinações



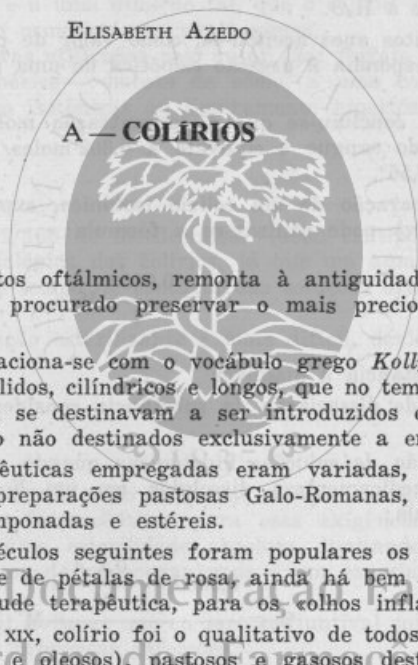


Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

COLÍRIOS E POMADAS OFTÁLMICAS

ELISABETH AZEDO

A — COLÍRIOS



1. INTRODUÇÃO

O uso de medicamentos oftálmicos, remonta à antiguidade, como se desde sempre o homem tivesse procurado preservar o mais precioso dos seus sentidos: a vista

A palavra colírio relaciona-se com o vocábulo grego *Kollyrion*, designativo de certos medicamentos sólidos, cilíndricos e longos, que no tempo de Hipócrates, Galeno e Plínio, o Velho, se destinavam a ser introduzidos em diversas cavidades naturais e portanto não destinados exclusivamente a emprego oftálmico.

As substâncias terapêuticas empregadas eram variadas, e longo caminho foi percorrido desde as preparações pastosas Galo-Romanas, até às modernas soluções, isotónicas, tamponadas e estéreis.

Na Idade Média e séculos seguintes foram populares os banhos de olhos; as infusões de camomila e de pétalas de rosa, ainda há bem pouco eram utilizadas como primeira atitude terapêutica, para os «olhos inflamados».

No decurso do século XIX, colírio foi o qualitativo de todos os medicamentos sólidos, líquidos (aquosos e oleosos), pastosos e gasosos destinados a aplicar no globo ocular.

No conceito actual, os colírios, são líquidos medicamentosos, aquosos ou oleosos, que se instilam no saco conjuntival, com uma finalidade terapêutica.

A preparação destes medicamentos, é hoje realizada em bases científicas, consequência do melhor conhecimento da composição do líquido lacrimal, da fisiologia e bioquímica oculares, que permitem obtê-los com a máxima actividade fisiológica, sendo bem tolerados e de conservação assegurada nas condições do emprego.

Estes factores básicos, inerentes a um bom medicamento oftálmico, nem sempre se podem unir e conciliar em virtude do uso dos mais variados agentes terapêuticos: antibacterianos, anestésicos, mióticos, midriáticos, vaso-constritores, hormonas, vitaminas, enzimas, medicamentos vasculares, antibióticos, etc.

Do ponto de vista prático, deve ter-se em vista, por ordem de importância, a tolerância local, a estabilidade química e a acção terapêutica.

2. PROPRIEDADES FISIOLÓGICAS DOS VEÍCULOS — SUA INFLUÊNCIA NA PENETRAÇÃO

Entre as propriedades fisiológicas dos veículos oftálmicos com maior influência na penetração dos medicamentos através da córnea e conjuntiva, devemos considerar:

2.1. Isotonia e isotonzificação de colírios

Duas soluções consideram-se isosmóticas, quando à mesma temperatura apresentam a mesma pressão osmótica, e portanto o mesmo abaixamento crioscópico em relação à H_2O .

Durante muitos anos aceitou-se, como valor de pressão osmótica das lágrimas, o que correspondia à pressão osmótica de uma solução de Na Cl a 1,4/100 (p/v).

Actualmente concluiu-se que a concentração molecular do líquido lacrimal coincide com a do sangue e equivale a 0,302 moles/litro e a um abaixamento crioscópico $\Delta = 0,56^\circ$.

Para a preparação de um colírio isotónico, exprimindo-se o resultado em percentagem (p/v) pode utilizar-se a fórmula:

$$\% = \frac{0,0389}{i} M$$

M — PM da substância a dissolver

i — Coeficiente de dissociação da substância considerada.

A isotonzificação de soluções hipotónicas quando se conhece a quantidade *a* de substância medicamentosa dissolvida em um líquido hipotónico, calcula-se segundo a fórmula:

$$\% = \frac{0,0389 - \frac{0,1 a}{M} i}{i'} M'$$

a — Quantidade de substância medicamentosa dissolvida em 1 litro (p/v)

M — PM da substância medicamentosa

i — Coeficiente de dissociação da substância considerada

M' — PM da substância farmacologicamente inerte

i' — Coeficiente de dissociação da substância inerte.

No caso concreto da solução hipotónica ser mais ou menos complexa, e se desconheçam alguns dados da mesma, determina-se o abaixamento crioscópico e substitui-se a fórmula anterior pela seguinte:

$$\% = \frac{0,0389 - \frac{\Delta}{18,5}}{i'} M'$$

2.2. pH do dissolvente e estabilidade do medicamento

Dada a sensibilidade da conjuntiva ocular, pensou-se durante muitos anos, que os colírios deviam ajustar-se ao pH fisiológico normal das lágrimas com o objectivo de serem menos irritantes.

Este conceito foi posteriormente modificado por HIND e GOYAN ao estabelecerem que em certas ocasiões é conveniente preparar soluções oftálmicas com valores de pH muito diferentes do fisiológico normal das lágrimas, 7,4, para evitar incompatibilidades químicas (precipitados, coloração, etc.) e fisiológicas (intolerância local).

Considerando a importância da isotonia e tendo em conta as dificuldades em obter um colírio isotónico e simultaneamente a um pH óptimo, MENGHINI propôs que se dissolvesse o princípio activo numa solução reguladora de composição e pH conhecidos e a uma diluição tal, que o colírio, uma vez preparado, tivesse a mesma pressão osmótica que as lágrimas.

As soluções reguladoras utilizadas pelo autor são: fosfato monossódico — fosfato dissódico e ácido bórico — borato de sódio, a uma concentração tal que as soluções obtidas sejam isotónicas ou ligeiramente hipertónicas.

2.3. Viscosidade

A incorporação de 1/100 de metilcelulose (4000 centipoises) parece incrementar a actividade fisiológica dos colírios, já que um aumento da viscosidade persupõe um aumento do tempo de contacto das soluções oftálmicas com a conjuntiva ocular.

No entanto, a filtração esterilizante é mais difícil, devido à maior viscosidade da solução.

2.4. Esterilidade

Todos os autores modernos estão de acordo em que os colírios sejam estéreis, chamando a atenção dos farmacêuticos para essa exigência.

A F.P. não exige uma esterilidade absoluta, limitando-se a obrigar que sejam normalmente isentos de microrganismos e em especial de agentes patogénicos.

Sendo o colírio estéril, evita-se que ao saco conjuntival sejam levados microrganismos susceptíveis de provocar infecções.

MIRIMANOFF considera os colírios como potencialmente mais perigosos do que as soluções endovenosas, pois que a instilação de um colírio não estéril num olho doente ou traumatizado pode causar a perda desse órgão.

Deve ter-se presente que no olho são, o epitélio da córnea está intacto, opondo-se, deste modo, uma barreira à penetração dos microrganismos.

Para este processo de defesa natural, contribui em grande escala uma enzima, a lisozima, presente no líquido lacrimal.

Se por mudança de pH ou por acção de certos produtos o nível de lisozima baixa, a barreira oposta aos microrganismos é destruída, e eles invadem a córnea, difundindo-se perigosamente num meio biológico que parece oferecer-lhe condições ideais de desenvolvimento.

Nos colírios especializados, que por vezes aguardam longo tempo antes de surgir uma oportunidade de emprego, o desenvolvimento criptogâmico, é, por vezes, causa de transformações físico-químicas, que se manifestam pelo aparecimento de precipitado, hidrólise de substâncias activas ou a libertação de produtos nocivos.

A presença de alcalóides favorece em muitos casos o crescimento de espécies criptogâmicas a ponto de formarem depósitos floculosos.

Portanto, ao encararmos, de um modo geral, o problema do estado estéril dos colírios, dois aspectos imediatamente se salientam: a esterilidade impõe-se até ao momento do seu emprego, pelo que temos de recorrer aos processos habituais de esterilização; depois de começarem a ser instilados é desejável que possam continuar isentos de microrganismos vivos durante todo o período da sua aplicação.

Como consequência das repetidas instilações, os colírios podem contaminar-se com relativa frequência, em especial quando acondicionados em recipientes de concepção deficiente (contacto com o ar, com as pálpebras, etc.).

Os microrganismos contaminantes podem ser: bactérias, fungos e vírus.

Os mais vulgarmente assinalados são: *Pseudomona aeruginosa*, *Micrococcus pigenes*, *Staphilococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Streptococcus*, *Bacilus subtilis* e *Aspergillus fumigatus*.

São particularmente sensíveis à perigosíssima inquinação por *Pseudomonas aeruginosa*, as soluções de fluoresceína sódica principalmente, e as soluções de sulfonamidas, de proteínato de prata, de ácido bórico, de eserina, e de penicilina, e as suspensões de corticoesteróides. Também se referem acidentes provocados pelo colibacilo e, *Streptococcus viridans*. A contaminação do colírio de penicilina, pode ser devida à própria droga ou realizar-se durante a preparação.

A *Pseudomonas aeruginosa* é extraordinariamente resistente e difícil de destruir, causando ulcerações córneas que levam à cegueira. É vulgar também a contaminação viral. Verificou-se que muitos casos de querato-conjuntivites epidémicas eram causados por vírus que inquinavam frascos de colírios, durante o seu uso. Outros vírus que são causa de contaminações, são o que provoca o herpes simples, o vaccinia, e o *molluscum contagiosum*.

É de frisar que certas contaminações por microrganismos podem ser muitíssimo mais perigosas, do que propriamente a lesão que leva ao uso do colírio.

Não é, portanto, demais aconselhar que, se o uso de soluções oftálmicas absolutamente estéreis é desejável para o olho intacto, ele é absolutamente imprescindível quando se trate do olho lesado.

As soluções oleosas, apresentam sobre as aquosas, a vantagem de uma muito menor possibilidade de contaminação bacteriana.

3. PREPARAÇÃO

A preparação de colírios obedece actualmente às condições da preparação de um injectável de pequeno volume.

A preparação ideal de um colírio, deve ser feita numa área especial, usada somente para a preparação de produtos oftálmicos. Além dos anexos de lavagem de material e de esterilização, devia haver uma sala somente destinada à preparação, filtração e enchimento do colírio, com zonas especiais para guardar material, recipientes e as drogas utilizadas na sua preparação.

Geralmente são preparados em câmaras de vidro, assépticas, onde a esterilidade é mantida pelos raios U. V. Para a limpeza de câmaras pode ser usada qualquer solução antisséptica apropriada (detergente tipo composto de amónio quaternário).

Hoje estão-se empregando pequenas câmaras estéreis providas de um dispositivo de circulação do ar em velocidade constante (fluxo laminar).

O operador trabalha com luvas e os braços metidos em mangas da própria câmara, o que assegura a esterilidade desta.

Após a escolha de um veículo conveniente, proceder-se-á à dissolução ou suspensão da substância, seguindo-se a filtração e esterilização da solução.

3.1. Filtração

Na filtração temos técnicas diferentes consoante o colírio sofre uma esterilização ulterior ou não.

No primeiro caso podemos utilizar, como indica a F. P., papel de filtro de fraca porosidade ou uma placa de vidro poroso. O algodão muito puro, também pode ser usado como meio de filtração, desde que se passe várias vezes a solução filtrada e se use uma pequena quantidade, para não haver perda de solução.

3.2. Esterilização

A esterilização de um colírio pode ser feita pelo calor ou por filtros esterilizantes.

A autoclavagem dos colírios, impõe-se para aqueles que irão ser aplicados em olhos traumatizados. É geralmente o caso dos Hospitais em que o doente não administra ele próprio o medicamento.

A experiência demonstra que a maior parte dos colírios, resistem à esterilização térmica a 120° durante 15 minutos, quando o veículo tampão empregado é a solução a 2% de ácido bórico.

A F. P., na sua Adenda, admite uma esterilização a vapor fluente ou em banho de água à ebulição, durante 30 minutos. Neste caso deve sempre utilizar-se água destilada e esterilizada na preparação do colírio.

A USP XVI admite que, com excepção dos sais básicos de ácidos fracos, como solução de fluoresceína sódica ou sulfacetamida sódica, as soluções de todas as drogas oftálmicas normais, podem ser autoclavadas a 122°-15 minutos, sem sérios efeitos na sua actividade terapêutica.

Certas drogas são tamponadas perto do pH fisiológico, o que as faz completamente instáveis a alta temperatura. Portanto, o pH do colírio pode deslocar-se no sentido da alcalinidade ou registar-se desequilíbrio na solução tamponada, com aparecimento de precipitado.

Para colírios de substâncias termolábeis ou de origem biológica recorrer-se-á aos outros métodos clássicos:

Aquecimento descontínuo durante 1 hora a 60-70 °C, 3 dias consecutivos; aquecimento a banho-maria ou a vapor fluente.

A técnica que usa raios U. V. e a filtração por vidro poroso G, a G₂, constitui método indicado para colírios de substâncias muito frágeis.

O processo asséptico reserva-se para as soluções oftálmicas de colargol, protargol, neoprontosil, oxicianeto de mercúrio, etc.

Os colírios especializados de fórmula delicada, como os de intermedina, de hormonas proteicas, etc., preparam-se na Indústria, pelo método asséptico rigoroso, em bloco estéril.

4. CONSERVAÇÃO

Após a escolha do melhor veículo para o colírio e da sua preparação, necessário é mantê-lo nas melhores condições, para que a sua actividade terapêutica seja ótima, isto é, tratar da sua conservação.

Várias são as causas da alteração de um colírio, e podemos dividi-las em físico-químicas e biológicas.

Entre as primeiras, estão reacções de oxidação e hidrólise, motivadas certas vezes por uma inquinação microbiológica. Igualmente a acção da luz, das altas temperaturas sofridas durante a esterilização, a insolubilização de substância activa, são causas frequentes de alterações.

Os colírios são além disso um meio óptimo para o desenvolvimento microbiano, principalmente fungos, que juntamente com as causas físico-químicas apontadas, levam à sua alteração, ou seja, não só à destruição do princípio activo como também à mudança dos seus caracteres organolépticos, e principalmente à não esterilização das soluções, que é como vimos, característica absolutamente necessária.

Temos ainda o caso das suspensões oftálmicas cujo tipo de alteração se traduz por um aumento de volume das partículas dispersas, motivado pelo calor ou por um envelhecimento da suspensão.

Mesmo quando os colírios sejam dispensados estéreis, certos microrganismos podem acidentalmente introduzir-se, quando o colírio está em uso e vemo-nos, portanto, obrigados a lançar mão de substâncias adjuvantes, que não só evitam uma contaminação microbiana mantendo estável o soluto, como também minimizam as alterações químicas.

Estão no primeiro caso os conservantes e no segundo os estabilizantes.

4.1. Conservantes

Para que uma substância possa ser considerada um bom conservante ou um bom estabilizante, necessita de obedecer a alguns requisitos fundamentais:

- actividade elevada em pequena concentração;
- estabilidade química e possibilidade de se conservar indefinidamente em solução;
- elevado grau de compatibilidade com os fármacos oftálmicos;
- ausência de acção irritante, sensibilizante ou tóxica;
- ausência de interferência farmacológica.

Certos autores são, no entanto, de opinião que se deve evitar o emprego de um agente conservante num colírio que se utilize em cirurgia ou num olho traumatizado, pois seja qual for a sua natureza, é capaz de irritar a superfície posterior da córnea e a íris do olho doente.

Neste caso esteriliza-se o colírio e faz-se o seu enchimento em pequenas embalagens unitárias, que uma vez abertas serão inutilizadas.

Citemos os principais conservantes usados.

Sulfato de β polimixina — É o conservante de eleição em relação à *Pseudomonas aeruginosa*.

Ensaíes realizados com este agente na concentração de 1000 unidades/ml dão excelentes resultados, não se observando reacções de sensibilização.

Cloreto de benzalcónio (Cloreto de zefiran).

Emprega-se como conservante de soluções oftálmicas na concentração de 1:10.000 a 1:1000.000.

Devido às suas propriedades catiónicas e tensioactivas actua como molhante e favorece a absorção dos princípios activos incorporados.

Este conservante é muito activo, pois possui um amplo espectro antibacteriano, mas apresenta certas incompatibilidades que limitam o seu campo de aplicação; é incompatível com o nitrato de pilocarpina, salicilato de eserina, sulfonamidas, etc., e neste caso aconselha-se substituir o anião do sal por outro anião compatível com o conservante.

Este composto só se deve adicionar depois de determinar o pH da solução reguladora, devido a ionizar-se com relativa facilidade, podendo, posteriores determinações, induzir em erro.

Clorobutanol — Usa-se como conservante na proporção de 0,35 a 0,5/100. Actua, ainda que lentamente, em relação a bactérias de Gram positivo e de Gram negativo. O calor destrói em parte a sua actividade antibacteriana, pelo que se aconselha esterilizar as soluções por filtração.

Compostos orgânicos de mercúrio — Usam-se correntemente o nitrato de fenilmercúrio e o etilmercúrio tiosalicidato de sódio (Mertiolato, Timerosal). O primeiro emprega-se na concentração de 1:25 000 a 1 000 000. Substitui o cloreto de benzalcónio nas soluções de nitrato de pilocarpina e salicilato de eserina.

O mertiolato usa-se na concentração de 1:5.000 a 1:20.000 em colírios com sulfonamida e nos casos em que os aniões inactivam os outros conservantes.

Fenóis e alcoóis substituídos

Usam-se devido à sua acção perante as bactérias de Gram positivo e de Gram negativo, pois não causam irritação no epitélio da córnea lesionada e são estáveis à temperatura de esterilização.

Os compostos mais empregados são os seguintes:
p-cloro-m-xilenol (0,03/100); álcool fenilético (0,5/100); p-cloro-m-cresol (0,05/100) e fenoxietanol (0,3/100).

Os processos de autoxidação são causa de possíveis alterações nas soluções oftálmicas. Nestes casos aconselha-se adicionar formaldeído — sulfoxilato de sódio ou bissulfito sódico, ainda que o primeiro seja algo irritante.

4.2. Recipientes

No capítulo de conservação é importantíssimo o bom acondicionamento dos colírios, de modo a evitar toda a contaminação, mantendo-se a esterilidade durante o uso do colírio.

Temos de considerar os recipientes de dose múltipla e os de dose única. Os primeiros contereão os colírios a ser utilizados no olho intacto, necessitando de um dispositivo que evite toda a infecção pelo contacto externo, pois que o colírio será usado durante muitos dias após a sua abertura. O colírio deverá ser estéril quando fornecido, e protegida a sua esterilidade futura, por um conservante.

É considerado perigoso usar qualquer solução oftálmica em recipiente multi-dose, após 30 dias da abertura da embalagem original.

Os tipos de frascos utilizados, quer de vidro ou de plástico, são numerosísimos.

O mais vulgar é o frasco de vidro neutro possuindo uma forte resistência térmica e hidrolítica, fechado com uma rolha de borracha especial e que é fornecido com dispositivo, que por inversão do frasco fornecerá a solução, e que se adapta no momento do emprego.

A conservação do colírio é perfeita até à sua aplicação.

Há também o frasco conta-gotas vulgar de vidro branco e corado. Estes dois tipos de frasco podem ser facilmente esterilizados.

Está contraindicado o uso das rolhas de cortiça, pois são uma fonte de infecção fúngica.

Actualmente são muito usados os frascos de polietileno ($d = 0,950 - 0,960$), menos frágeis e de fácil transporte. A sua utilização é condicionada pela natureza da droga.

Os colírios destinados à manipulação pelo médico em cirurgia e utilizados para olhos traumatizados não devem conter qualquer conservante para manter a sua esterilidade.

Como consequência, devem ser embalados em recipientes de dose única que não devem exceder o volume de 5 cm³.

É nesta embalagem unidose, que o plástico mais se emprega.

Os americanos usaram durante algum tempo os «Polyetyleno dropper units», pequenas unidades conta-gotas de polietileno; têm a desvantagem de não poderem ser esterilizados pelos métodos normais.

O seu uso foi substituído por tubos de plástico, tipo Bracon, feitos pela Bradley Container Corporation, de 1 ml de capacidade.

Notável progresso foi conseguido, quando foram postos à disposição da classe farmacêutica materiais de plástico esterilizados em corrente de vapor sobre pressão. Temos o exemplo dos tubos de plástico tipo Kel-F.

A solução é preparada, procede-se à sua filtração estéril, seguindo-se imediatamente um sistema de enchimento e de termocolagem de uma unidade de cada vez, tudo em circuito fechado.

Idêntico a este tipo são os «minims» preparados pela Barnes-Kind, cuja unidade estéril contém o número de gotas de colírio normalmente usado para uma aplicação.

Por estes poucos exemplos podem verificar-se as notáveis vantagens que estas embalagens unidose têm sobre os conta-gotas de vidro tradicionais: *fácil emprego, fácil transporte e ausência de contaminação.*

Na embalagem final, os rótulos devem ter a data limite do uso do colírio e nos frascos de dose múltipla a indicação no rótulo «inutilizar 30 dias após a abertura».

4.3. Armazenamento

Deve fazer-se em locais frescos, preferivelmente no frigorífico, excepto para os colírios que não são estáveis a baixas temperaturas.

5. ENSAIOS

Ao preparar um colírio, devem ter-se presentes todos os requisitos a que ele deve obedecer para se conseguir uma forma farmacêutica tecnicamente estável.

É necessário trabalhar com produtos puríssimos, havendo até necessidade de, em certos casos, trabalhar com produtos «pró-análise».

A água, deve ser *água para injectáveis.*

NOGUEIRA PRISTA, SILVA COSTA e JOÃO A. DA SILVA determinaram os valores de pH de cada um dos três veículos tamponados isotónicos, preconizados para os colírios a incluir na monografia da Adenda da F. P. e prepararam todos os colírios a inscrever tanto na monografia geral como nas especiais.

Depois de acondicionados em frascos conta-gotas e esterilizados a vapor fluente durante 30 minutos, avaliaram as características de pH, toxicidade e as condições de esterilidade dos colírios.

5.1. Verificação da esterilidade

Por ser dos pontos que mais interessa ao assunto que tentamos tratar, por-memorizaremos um pouco mais o estudo das condições da esterilidade dos colírios que aqueles autores recomendam.

Iniciam este estudo pela preparação dos meios de cultura apropriados, quer ao desenvolvimento de bactérias aeróbias e anaeróbias, quer ao de fungos.

Na escolha destes meios, procuram aproximar-se do que preceitua a U. S. P. XV Revisão Ed. 1955, no capítulo «Sterility Tests».

Assim, utilizam, respectivamente, o meio líquido de tioglicolato e o meio de Sabouraud líquido.

Preparados os diversos colírios, segundo as fórmulas inscritas nas monografias geral ou nas especiais, estes foram distribuídos em frascos conta-gotas e, seguidamente, submetidos a um aquecimento, em autoclave, a vapor fluente, durante 30 minutos.

Depois do arrefecimento, procederam à sementeira de diversos colírios, utilizando, para cada um deles, duas séries de 10 tubos, uns com meio de tioglicolato e outros de Sabouraud.

Os tubos com meio de tioglicolato, foram mantidos em incubação a 37° C por 7 dias. Os tubos com meio de Sabouraud, foram mantidos em incubação a 22-25° C, durante um período de 15 dias.

Em nenhum dos tubos, de qualquer das séries, se observou desenvolvimento microbiano.

Verificada assim, a esterilidade dos colírios, após o aquecimento a vapor fluente durante 30 minutos, julgaram conveniente certificarem-se do grau de eficiência dos conservantes incluídos nas diversas fórmulas, isto é, da capacidade daqueles para assegurar a destruição de microrganismos que, porventura, pudessem contaminar os medicamentos, em consequência de repetidas aberturas dos frascos, durante o uso.

Com o propósito de se aproximarem das condições em que estes medicamentos são usados na prática, abriram durante alguns minutos os frascos, repetidas vezes, em dias sucessivos.

Expostos assim os colírios a possíveis inquinações, estes medicamentos foram ensaiados segundo a técnica descrita.

Continuando com o trabalho, ainda no mesmo sentido de avaliar a capacidade antimicrobiana das fórmulas propostas, ensaiaram aquela capacidade em relação a fortes contaminações, embora tais circunstâncias dificilmente se verifiquem na prática.

Os autores do trabalho em epígrafe tiram as seguintes conclusões, em relação às técnicas de obtenção dos colírios e aos conservantes propostos para a Farmacopeia Portuguesa:

1.— A prova levada a efeito, após o aquecimento a vapor fluente por 30 minutos, mostrou que este processo, associado à acção dos conservantes, é eficiente para assegurar uma conveniente esterilidade destas preparações farmacêuticas.

2.— A segunda série de ensaios, realizados com o propósito de ajuizar o poder antisséptico dos conservantes propostos, como meio de promover a destruição de microrganismos que, durante o uso destes medicamentos, porventura os possam inquirar, mostram ser eficientes as substâncias adicionadas com tal finalidade (nomeadamente o cloreto de benzalcónio, ácido bórico, azotato de fenilmercúrio).

3.— A acção germicida destas mesmas substâncias quando perante fortes contaminações (*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus albus*, *Monilia albicans*), os dois primeiros por serem os que mais vulgarmente se encontram na literatura, em ensaios desta natureza e a *Monilia*, porque a U. S. P. a refere para os ensaios do estudo da acção fungistática), mostraram um comportamento irregular, variável com a espécie em ensaio.

5.2. Verificação macroscópica

Tem grande interesse, já que por simples observação, podemos verificar a existência de turvação, de partículas estranhas, alterações de cor, etc.

5.3. Determinação do pH

Interessa principalmente antes e depois de uma esterilização térmica, já que uma variação de pH pode levar à má conservação do colírio e à sua inactividade terapêutica. Nos veículos aquosos verifica-se o pH antes da dissolução do fármaco.

O método mais vulgar é o potenciométrico.

5.4. Verificação da tonicidade

A determinação do abaixamento crioscópico duma solução pode dar-nos uma indicação do grau de isotonia dessa solução com o líquido lacrimal.

5.5. Determinação da viscosidade

Para os colírios viscosos podemos controlar a sua viscosidade recorrendo a viscosímetros de tubo capilar, modificações do tipo Ostwald, etc.

5.6. Identificação e doseamento da substância activa

Utilizam-se todos os modernos métodos analíticos.

5.7. Outras determinações

É comum fazerem-se determinações especiais em certos colírios relacionadas com as características do fármaco em questão.

Assim, a determinação da humidade é necessária para os pós utilizados para colírios extemporâneos.

Numa suspensão oftálmica, onde os fármacos têm de estar porfirizados, é aconselhável a verificação do estado de divisão das substâncias no veículo.

da Ordem dos Farmacêuticos

B — POMADAS OFTÁLMICAS

1. POMADAS OFTÁLMICAS — São pomadas especiais para aplicação ocular que, por isso, requerem particular cuidado na preparação.

2. PREPARAÇÃO

As pomadas oftálmicas podem preparar-se a partir de uma base esterilizada, com baixo ponto de fusão, usando técnica asséptica.

Como já dissemos, no início do trabalho, na F. Sueca, e na U. S. P. por exemplo, há obrigatoriedade da sua preparação ser feita em salas assépticas.

Devem exercer-se cuidados especiais para assegurar a obtenção de um produto suave, livre de partículas irritantes.

Assim, um dos principais cuidados na obtenção de uma pomada oftálmica, é atender ao tamanho das partículas de substâncias activas que se encontram

em dispersão. Estas devem ter em média 20μ de diâmetro, e no máximo 50μ .

Para que isto se verifique, os fármacos são todos micronizados ou obtidos por cristalização controlada (Ex.: OHg, Acetato de cortisona).

Nem todos os fármacos que se incorporam num excipiente para pomadas oftálmicas se encontram esterilizados, embora essa precaução seja sempre desejável. Assim, quando possível, o farmacêutico deverá recorrer a pós ou até soluções já esterilizadas, mas tem de aceitar que em alguns casos seja pouco prático empregar fármacos estéreis.

A incorporação de pós nos recipientes esterilizados deve fazer-se empregando material também estéril.

2.1. Podemos seguir dois métodos de preparação

1.º — Quando o fármaco é solúvel na H_2O e forma soluções estáveis, dissolve-se no mínimo volume de H_2O , para injectáveis.

A solução resultante é depois incorporada com a base fundida e a mistura agitada até consistência pastosa

Ex.: Pomadas de sais de alcalóides.

2.º — Quando o fármaco não é completamente solúvel em H_2O , ou é instável em solução aquosa, é reduzido a pó micronizado, porfirizando-se com uma pequena quantidade de base fundida ou um dos seus componentes, como por exemplo: a parafina líquida. A mistura resultante é então incorporada com o resto da base.

Ex.: Pomada de OHg, Penicilina, tetraciclina.

Em qualquer tipo de pomada pode ser conveniente adicionar um conservante, como o cloreto de benzalcónio 1:5.000.

2.2. Excipiente

Podemos usar três tipos de excipientes

Gordurosos

A/O

Tipo Metilcelulose

O tipo O/A não deve ser usado, pois necessitaria de um agente tensoactivo para ser incorporado, o que provocaria irritação no globo ocular.

O mesmo se diz em relação aos excipientes gordurosos ou emulsivos de A/O, que tem o inconveniente de só originar uma cedência muito lenta dos princípios incorporados.

MIRIMANOFF e KANAWATI (Schw. Apopt Ztg 91, 756 e 781, 1953) chamam a atenção para este facto que foi também considerado pelos autores japoneses HAJWANE e SUGIURA (Chm. Abs. 47, 9573, 1953), que preconizaram o uso de um excipiente O/A, próprio para rápida acção medicamentosa e constituído pela associação de:

10 partes de polissorbato 80
em 90 partes de óleo de ricino.

A consistência do excipiente tem de ser adequada para que a pomada se espalhe facilmente na córnea.

Exemplificamos dois tipos de bases para pomadas oftálmicas

Vaselina hidrófila (vaselina colesterinada)

e

Parafina líquida	10
Vaselina	80
Lanolina	10

2.3. Material necessário

Amofariz — Esterilizado em autoclave ou pelo álcool de 70°.

Pedra mármore, pórfiro — Sujeito a imersão em álcool de 70° (álcool que apresenta propriedades bactericidas mais elevadas).

Bisnagas — Imersão em álcool de 70°. Não é aconselhável a sua esterilização pelo calor, pois apesar de serem revestidas de vernizes especiais, provocariam sempre a libertação de partículas metálicas do próprio bucal, altamente prejudiciais.

Laminadores ou Rolos canelados — Para obtenção de uma pomada homogênea, passando a pomada a quente, entre os rolos.

3. ENSAIOS

Além dos ensaios comuns a todas as pomadas, as pomadas oftálmicas ainda são objecto de mais algumas verificações:

3.1. Medição das partículas de substância activa dispersa

Podemos espalhar a pomada sobre uma lamela, em placa fina, e fazer a medição das partículas existentes, com uma simples lupa do tipo das usadas na medição das malhas dos tamises. Ou, fazemos passar a pomada através de uma placa filtrante de poros bastante apertados, e depois observamo-la ao microscópio medindo as partículas com um micrómetro.

3.2. Pesquisa de partículas metálicas, eventualmente destacadas do bucal da bisnaga ou provenientes dos próprios excipientes

A presença de partículas metálicas nas pomadas oftálmicas é posta em evidência e descrita na literatura. Segundo alguns autores, é indispensável dispor de um método para determinar a sua presença, calculando-se depois a sua quantidade e dimensões.

O método por vezes adoptado consiste em fundir a pomada, espremida do tubo para um recipiente de vidro, de modo a que as partículas sedimentem no fundo.

Voltando o recipiente após solidificação da massa, as partículas podem ser vistas e medidas por meio de um sistema óptico.

Segundo outro método descrito no British Standard Institution 4230 — 1967, a pomada proveniente de 50 tubos é fundida e filtrada por filtro colocado em funil aquecido. Após lavagem com clorofórmio, o filtro é colocado num vidro e as partículas são observadas por meio de um sistema óptico adequado.

Segundo CAVATORTA e colaboradores, as partículas em questão estão presentes nas pomadas acondicionadas em tubos de alumínio ou de estanho e provêm, na maior parte, do bucal do tubo.

Procurou-se saber qual a fonte destas partículas, e estudar a possibilidade de eliminá-las, encontrando a técnica mais idónea para a sua individualização e contagem.

Esta técnica é aplicada no caso de pomadas incolores.

Espreme-se o conteúdo de um tubo numa caixa de Petri. Adiciona-se 0,3 ml de solução de nigrosina que se mistura intimamente com a massa. Cobre-se a cápsula e deixa-se 12 horas em estufa a 105 °C. Ao fim deste tempo, retira-se a cápsula da estufa, e deixa-se solidificar a massa. Examina-se toda a área, adoptando como fonte luminosa uma lâmpada para microscopia, posta em posição oblíqua em relação à preparação a examinar. Os fragmentos metálicos ficam de tal modo visualizados que se mede num microscópio normal incorporado com ocular micrométrica.

3.2.1. Características do excipiente

Tanto a vaselina branca filante, como a lanolina, que são os constituintes normais das pomadas oftálmicas, podem conter partículas metálicas.

Filtrando o excipiente por rede de nylon com 20 μ de abertura de malha, nota-se que as partículas mais grossas ficam retidas, mas as corpusculares muito finas e as filiformes, passam através da rede. Assim, é da maior importância que a matéria-prima venha o mais possível isenta de partículas metálicas.

3.2.2. Características das bisnagas

Conforme os materiais de que são feitos os tubos para conter pomadas oftálmicas, e mesmo segundo a casa fornecedora, assim varia o número de partículas encontradas nas pomadas.

3.2.3. As farmacopeias e as inquinações metálicas

Nenhuma Farmacopeia põe limites para a dimensão e quantidade de partículas metálicas numa pomada oftálmica.

A Farmacopeia Austriaca estabelece limite para as dimensões dos cristais das substâncias activas, que devem ser iguais ou menores que 20 μ . A Farmacopeia Suíça prescreve que os cristais das substâncias activas usadas nas pomadas oftálmicas, não devem ter dimensões superiores a 40 μ , e só 10 % podem ser superiores a 20 μ .

3.2.4. Conclusão

O problema das partículas metálicas nas pomadas oftálmicas é devido ao excipiente usado e ao tubo.

No primeiro caso, é possível controlar a qualidade.

Para o segundo, a solução é condicionada à laboração mecânica a que é sujeito o tubo e particularmente ao processo de acabamento do bucal.

Conquanto esta seja a fase mais delicada de laboração, deve-se, em colaboração com o fabricante, encontrar um artifício adequado que impeça ou modere, dentro dos limites propostos, a presença de partículas.

3.5. Controlo de esterilidade

Os métodos correntes para controlo da esterilidade das pomadas oftálmicas seguem um dos processos básicos, que passamos a descrever:

a) Espalhar o mais homogêneamente possível, a pomada sobre a superfície de um meio de cultura (gelose) contido numa caixa de PETRI, que se submete a subsequente incubação na estufa;

b) Extração dos microrganismos da pomada, por agitação com água, e sementeira da fase aquosa obtida.

Há enorme disparidade, nos resultados obtidos com estes métodos. Assim, usando o método extractivo, VANDER WYK e GRANSTON encontraram que 85 % das pomadas por eles examinadas, estavam contaminadas com microrganismos. BOWNAN e HOLDOWSKY, encontraram só 10 % de pomadas contaminadas quando operaram por um processo semelhante.

Uma objecção ao uso dos métodos de extração aquosa para pomadas que contêm agentes antimicrobianos é que a concentração resultante destes agentes na fase aquosa pode ser suficientemente alta para inibir o desenvolvimento das bactérias.

O método mais correcto é, sem dúvida, uma técnica de filtração, semelhante à usada por HOLDOWSKY nos testes de esterilidade para antibióticos. Com este método, uma amostra da pomada é dissolvida em meristato de isopropilo e filtrada, e a placa filtrante é lavada para promover a remoção dos agentes anti-microbianos e restos da pomada. Neste processo podem adicionar-se inactivadores das substâncias germicidas presentes (Ex.: penicilinas para a penicilina; ácido p-aminobenzóico para as sulfamidas, etc.), o que permite fazer a cultura sem quaisquer dificuldades.

O método simplifica-se, utilizando um filtro Millipore HA, já que a própria película filtrante, que retêve os microrganismos, é susceptível de ser colocada em meio de cultura adequado, incubando-se a 37° C, na estufa. Importa, naturalmente, que em qualquer dos casos se utilizem dissolventes e material estéreis.

4. BIBLIOGRAFIA

- JENKINS, G.; FRANCKE, D.; BRECHT, E.; SPERANDIO, G.: *The Art of Compounding*, 356, (1957).
- MARTIN, E. et al.: *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 539 (1965).
- CAVATORTA, L.; ROMANIELLO, E. e ALLIEVI, R.: *Boll. Chim. Farmacêutico*, 107, 721 (1968).
- SOKOLSKI, W. T. e CHIDESTER, C. G.: *J. Pharmaceutical Sciences*, 103, Vol. 53 (1964).
- JENKINS, G.; FRANCKE, D.; BRECHT, E.; SPERANDIO, G.: *The Art of Compounding*, 221, (1957).
- CARDOSO DO VALE, J.: *Bol. da Escola de Farmácia de Coimbra*, XXVII (1961).
- NOGUEIRA PRISTA, SILVA COSTA e JOÃO A. DA SILVA: *Rev. Port. de Farmácia*, Vol. X (1960).
- MARÍLIA GRAÇA D'OLIVEIRA: *Rev. Port. de Farmácia*, Vol. XI (1961).
- MARTIN, E. et al.: *Remington's Pharmaceutical Sciences* (1965).
- CEMELI PONS, J.: *Enciclopédia Farmacêutica*, 704 (1963).

CÂMARAS ASSÉPTICAS

FRANCISCO JOSÉ GUERREIRO GOMES

1. SUMÁRIO
2. INTRODUÇÃO
3. BLOCO ESTÉRIL

3.1. Câmara Asséptica (C. A.)

3.1.1. FONTES DE INQUINAÇÃO

3.1.1.1. *O ar circulante*

- 3.1.1.1.1. Captação e Ventilação
- 3.1.1.1.2. Humidade e temperatura
- 3.1.1.1.3. Pressão
- 3.1.1.1.4. Filtros
- 3.1.1.1.5. Radiações esterilizantes
- 3.1.1.1.6. Vapores bactericidas
- 3.1.1.1.7. Materiais para construção de condutas
- 3.1.1.1.8. Absorventes

3.1.1.2. *As Embalagens*

3.1.1.3. *O Pessoal*

3.1.1.4. *A Sala*

- 3.1.1.4.1. Dimensões
- 3.1.1.4.2. Câmaras abertas e Câmaras fechadas
- 3.1.1.4.3. Paredes, soalhos, tectos, portas e outras superfícies
- 3.1.1.4.4. Limpeza
- 3.1.1.4.5. A iluminação
- 3.1.1.4.6. Ar Laminar — Salas brancas, Postos de trabalho brancos e Tendões Estéreis
- 3.1.1.4.7. Conclusões

Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

3.1.1.5. Máquinas

3.2. Salas Anexas

3.3. Controlo

3.3.1. CONTROLO MICROBIOLÓGICO

3.3.1.1. *Matérias-primas e produto acabado*3.3.1.2. *Câmara Asséptica*3.3.1.3. *Filtros*3.3.1.4. *Vestuário*

3.3.2. CONTROLO FÍSICO

3.3.2.1. *Lâmpadas germicidas*3.3.2.2. *Humidade*3.3.2.3. *Contagem de poeiras*

3.3.3. ARQUIVOS

4. CONCLUSÃO

2. INTRODUÇÃO

A Câmara Asséptica (C. A.) é, na Indústria do Medicamento, o local de trabalho onde o rigor de higiene atinge a máxima expressão ao procurar-se a esterilidade de todo o ambiente.

Lança-se assim um desafio ao Homem, pois as dificuldades que um tal objectivo envolve são muito numerosas, como adiante veremos, e simultaneamente exige-se da Indústria Farmacêutica um grande investimento inicial e uma despesa de manutenção que é necessário ponderar para que um tal departamento possa ser montado e funcione sempre eficazmente.

A existência destas câmaras é fundamental para muitas preparações que poderemos rapidamente apontar:

- Injectáveis de preparação extemporânea.
- Liofilizados que se destinem à preparação de injectáveis.
- Síntese de matérias-primas que não possam sofrer uma esterilização pelos processos convencionais, mas cuja aplicação exige a esterilidade.
- Medicamentos injectáveis que sofrem apenas uma filtração ou uma tindalização.
- Pomadas de uso oftálmico e Colírios.
- Medicamentos que não podem sofrer no todo ou em parte (alguns dos componentes) esterilização.

No entanto a sua aplicação tem-se alargado cada vez mais e este fenómeno é irreversível, especialmente se nos basearmos em recentes relatórios que citam casos de infecções graves provocadas por medicamentos para os quais não se exigia tradicionalmente a preparação por técnica asséptica (').

Ainda como mais um exemplo de utilização de C. A. posso ainda citar uma moderna instalação de enchimento de talco que visitei num laboratório nacional.

A necessidade de C. A. não se confina apenas à Indústria Farmacêutica e assim, no campo hospitalar, podemos citar as salas de operações e as instalações habitadas por doentes submetidos a transplantações e de que tanto se tem falado ultimamente. Estas aplicações saem no entanto fora do âmbito deste estudo.

Uma tão grande diversidade de fins obrigaria a um trabalho de muito maior extensão, se quisesse ver garantida a sua total utilidade. No entanto, sendo feito por um estudante e para estudantes, desde já se estabelecem os limites que a falta de conhecimentos, de experiência e de tempo necessariamente impuseram, aliados a um certo distanciamento geográfico do centro mais importante da Indústria Farmacêutica, que é, no nosso País, Lisboa.

Quando estava ainda a planejar este pequeno estudo, senti o desejo ilusório que ele me conduzisse a soluções definitivas sobre a construção duma C. A. em todos os seus aspectos. Agora porém, depois de percorrer os livros, as revistas e algumas unidades fabris, vejo como isso é torna impossível e ao mesmo tempo indesejável. Poderei apenas enunciar regras que mais frequentemente vi apontadas e que serão depois adaptadas às necessidades que a nossa vida prática um dia talvez faça surgir.

É desde já necessário criar a noção, de que quando vamos falar de C. A. a temos de enquadrar num bloco (bloco estéril) ao qual pertencem outras salas onde se executam todas as operações que dispensam um ambiente asséptico, mas que não deixam por isso de ser também importantes e assinaladas quando planeamos a instalação da primeira. Refiro-me aos armazéns, salas de lavagem de embalagens, salas para a higiene do pessoal, corredores, etc. Da boa localização relativa das unidades deste conjunto, dependerá a eficácia no funcionamento da C. A., de modo a que nela se procedam exclusivamente as operações que exigem condições de esterilidade ambiente.

Quando atrás falei em desafio lançando ao Homem, ao pretender-se construir uma C. A., pensava nas muitas fontes de inquinação microbiana que se conjugam para destruir esse objectivo e que por isso têm de ser bem conhecidas e a todo o custo evitadas. É por elas que vou começar tentando agrupá-las e depois escolher as regras que as visitas de estudo e a bibliografia me ensinaram.

3. BLOCO ESTÉRIL

3.1. Câmara Asséptica (C.A.)

3.1.1. FONTES DE INQUINAÇÃO

3.1.1.1. *O ar circulante*

A atmosfera da C. A. deverá providir exclusivamente de um sistema de abastecimento preparado para fornecer ar isento de poeiras, de microrganismos e com humidade, temperatura e pressão controladas.

Antes porém de o descrever, valerá a pena referir que a localização da unidade industrial pode desde logo prever a maior ou menor dificuldade que ele vai ter na remoção das poeiras, uma vez que os germes bacterianos no ar, devem ser transportados por vários suportes (poeiras e gotículas em suspensão) existindo uma relação entre a taxa de partículas num dado ambiente e a taxa de micróbios⁽¹⁶⁾. Será por isso aconselhável situar a fábrica numa zona rural, colocando

o bloco asséptico no último piso do edificio, se este tiver vários andares e ao abrigo dos ventos dominantes. O quadro seguinte procura fundamentar tais conselhos:

NIVEIS DE CONTAMINAÇÃO URBANOS E RURAIS (*)

<i>Diâmetros das partículas (micron)</i>	<i>Número de partículas por pé cúbico (Chicago)</i>	<i>Número de partículas por pé cúbico (Zona rural afastada)</i>
0,7 — 1,4	1 325 000	35 090
1,4 — 2,8	121 700	13 580
2,8 — 5,6	38 900	4 530
5,6 — 11,2	3 400	1 130
11,2 — 22,4	570	

Se a escolha da zona rural pode concorrer para tornar mais remota a contaminação da atmosfera, teremos por outro lado de evitar a vizinhança de estruturas, fossas sépticas, etc.

Findo este preâmbulo podemos então descrever, por secções, o sistema abastecedor de ar da nossa câmara.

3.1.1.1.1. Captação e Ventilação

O ar é captado no exterior do edificio por extractores providos de ventoinha que, em princípio, deverá funcionar sempre a velocidade constante e controlada. As razões para essa exigência poderão ser estas:

— Uma variação na ventilação provoca concomitantemente uma alteração da humidade relativa na C. A. Em regra as máquinas de enchimento de pós trabalham por medições de volume e por isso são bastante sensíveis às variações de humidade.

— Se estivermos a introduzir um vapor esterilizante na corrente de ar a sua concentração vai variar e portanto a sua eficácia. O volume de ar só deverá sofrer alteração quando na C. A. o número de empregados variar.

É também evidente que o local onde está inserida a abertura do sistema ventilador estará sempre afastado das saídas de ar das outras secções. A ventilação deverá estar condicionada pelo número de pessoas a trabalhar, pelo volume de ar que provoca uma pressão positiva na atmosfera da C. A. em relação às áreas adjacentes e pela renovação a que é necessário proceder-se tendo em conta a capacidade da sala (20 renovações por hora).

Como o funcionamento destes dispositivos é sempre dispendioso o arejamento faz-se sempre em circuito fechado entrando na câmara 75 % de ar recirculado e 25 % de ar exterior (*).

O extractor só é desligado durante os fins de semana e os períodos de férias.

3.1.1.1.2. Humidade e temperatura

Num artigo de NINA L. DEMUTH apontam-se como condições óptimas para manter a esterilidade de um ambiente a zona de temperaturas de 21° a 26° C. e para a humidade relativa 40-50 %.

As razões encontradas para fixar a humidade seriam entre outras:

- Permitir o maior conforto dos empregados.
- Aproveitar a máxima acção esterilizante das radiações U.V., que acima de 55-60 % baixam para metade a sua eficiência.
- No caso de usarmos como vapor esterilizante da atmosfera o trietileno glicol temos de evitar tanto os valores altos (60-80 %) como os baixos (5-10 %) de humidade relativa, para que a sua eficiência seja máxima.
- A maior ou menor tendência para a hidrólise das drogas manipuladas e que poderá exigir o uso de câmaras fechadas, de que adiante falarei, a uma humidade de 15-20 %.

Em (10) citam-se ainda mais dois factos importantes, pois abaixo de 50 % pode iniciar-se a alteração dos metais frágeis e abaixo de 30 % a electricidade estática que se acumula sobre as superfícies isolantes acarreta numerosos inconvenientes.

Como desumidificadores podemos utilizar sistemas refrigerantes ou substâncias fortemente higroscópicas.

Os primeiros operam pelo mesmo principio das misturas frigoríficas. Os segundos retêm a humidade à superfície do sólido.

Segundo G. KELSO (8) conseguem-se, por intermédio da alumina activada ou da sílica gele, as humidades relativas mais baixas pois a refrigeração torna-se para esses casos proibitiva.

Procurarei descrever abreviadamente este último processo, em que as operações se fazem em dois ciclos. Durante o primeiro a corrente de ar atravessa o tambor onde se encontra o sólido. Um controlo simultâneo da humidade dar-nos-á o período de tempo ao fim do qual é necessário substituir esta unidade, quando a retenção da água se tornar ineficaz por termos chegado quase à saturação.

Depois de substituído, o tambor é aquecido, e pode novamente ser utilizado. Estas duas operações, que se sucedem alternadamente, podem exigir a introdução dum filtro que vai reter as poeiras que a sílica ou a alumina invariavelmente libertam.

3.1.1.1.3. Pressão

Dentro da câmara indica-se uma pressão superior, em 0,5-5 mm de coluna de água, à pressão das salas circundantes (10).

3.1.1.1.4. Filtros

Na remoção de poeiras não podemos deixar de usar simultaneamente filtros grosseiros e filtros absolutos.

Dos primeiros podemos citar, como exemplo, o de favo de óleo. É constituído por uma rede metálica embebida em óleo que retém as poeiras de maiores dimensões. A este grupo pertencem ainda os que são constituídos por uma resina plástica capaz de electrizar as partículas (Absolute Filter Medium), os filtros secos de amianto, algodão de vidro, etc., cujo poder filtrante é muito mais acentuado.

Não poderei deixar de fazer referência aos filtros electrostáticos, funcionando segundo o princípio de LODGE COTTREL. (Plyottron, Trion e Precipitron).

As partículas são neste caso carregadas ou ionizadas numa primeira fase (Ionização) e a seguir postas em contacto com placas carregadas, com carga de sinal contrário, que as atraem (Retenção).

Ambas as fases utilizam a corrente contínua de alta voltagem. Em regra reserva-se o potencial mais alto para o sector ionizante (10.000 a 13.000 Volts) e cerca de metade para o colector, quer dizer para uma parte das placas que o constituem e que funcionam como pólo positivo. As restantes estão ligadas à terra e no seu conjunto são o pólo negativo do sistema.

Neste tipo de depuração de ar as dimensões das partículas têm pouca influência na eficácia da retenção, constituindo essa característica uma vantagem.

Num artigo, apresentado no Encontro da Parenteral Drug Association em Junho de 1965⁽⁸⁾, que fala do Precipitron fabricado pela casa Westinghouse, dão-se conta de várias experiências conduzidas por alguns departamentos que usam este filtro nas suas instalações de ar condicionado e que nos ajudam a concluir estarem os filtros electrostáticos muito perto dos filtros esterilizantes quanto à sua acção filtrante.

Resta agora citar os filtros Absolutos ou Esterilizantes. São conhecidos nos E. U. A. pelo nome de filtro H. E. P. A. (abreviatura oficial de high efficiency particulate air) ou filtros Cambridge. A Federal Standard n.º 209 aponta para eles a seguinte definição:

São filtros caracterizados por uma eficácia superior a 99,97 % para partículas de 0,3 micra de diâmetro⁽⁹⁾.

Entre os muitos existentes no mercado e em funcionamento na Indústria Farmacêutica, apenas vou nomear o filtro de membrana da Casa Milipore, que têm tido uma crescente popularidade em Portugal, embora menos acentuada na filtração de ar para C. A. e um filtro de natureza celulósica da firma Cambridge Filter Corporation de New York⁽¹⁰⁾.

Este filtro, de textura semelhante à do papel mata-borrão, tem sofrido ao longo das últimas décadas várias beneficiações e apresenta-se agora pregueado, com peças de alumínio a separar as várias superfícies filtrantes e com uma estrutura de cádmio que lhe serve de suporte. Pode assim sofrer a acção da humidade e ser esterilizado sem se alterar.

Para concluir é útil saber que mesmo um filtro chamado «Absoluto» não retém partículas de dimensões inferiores a 0,3 micrómetro.

da Ordem dos Farmacêuticos

3.1.1.1.5. Radiações esterilizantes

As mais utilizadas são as radiações U. V., produzidas em lâmpadas de vapor de mercúrio. A lise dos microrganismos é provocada por irradiação directa e não por introdução destes numa atmosfera pré-irradiada, como foi demonstrado por Mc KINLEY em 1926.

É uma radiação mais activa sobre pequenos corpos e cuja acção depende da temperatura, humidade e filtração.

Sabe-se que conquanto a zona ultravioleta do espectro de radiações luminosas fique compreendida entre os comprimentos de onda de 2000 e 4000 Angstrom só uma estreita faixa de 2400 a 2800 Å tem acção bactericida.

As lâmpadas industrializadas e de que podemos dispor para completar o nosso sistema fornecedor de ar estéril, emitem porém radiações com um único c.d.o. (2537 Å). Este facto poderá trazer inconvenientes se soubermos que por ex. o Estafilococo é sensível no c.d.o. de 2652, micrómetro. O aumento simultaneamente

do tempo de contacto entre o ar e a lâmpada, assim como da concentração das radiações são por isso os recursos que nos restam.

Portanto à saída do filtro absoluto o ar atravessa uma conduta onde se encontram colocadas várias lâmpadas do modelo citado e só depois está apto a entrar na C. A..

Não quero, antes de terminar este pequeno resumo sobre radiações esterilizantes, deixar de citar um modelo aparentemente mais eficaz de câmara de irradiação e que se encontra intercalado num circuito patenteado pela Union Carbide Corporation e que é dado o nome de Linde Robbins Aseptic Air System, e no qual apenas se usa uma lâmpada de mercúrio (*).

3.1.1.1.6. Vapores bactericidas

Embora não esteja generalizada, no nosso País a introdução de vapores esterilizantes na corrente de ar que abastece a C. A. a bibliografia obriga-me a introduzir mais esta referência no trabalho. Estou a apontar a introdução dos vapores com carácter permanente, visto no capítulo de limpeza referir a seguir o uso de certos compostos na sua forma gasosa porém, só em determinadas circunstâncias.

Com esta finalidade foram estudadas substâncias, como os hipocloritos, o ácido láctico, o formaldeído, hexilresorcinol, a β -propiolactona e alguns glicóis. Entre os vários factores em que a escolha se baseou poderemos citar: concentração, tempo de acção, o número e o tipo de microrganismos existentes, a temperatura, a humidade, a toxicidade em relação ao homem, a facilidade de ataque a superfícies metálicas e até o preço.

Recaiu a escolha sobre o trietilenoglicol.

Dele sobressaem as seguintes características (*):

- Altamente higroscópico o que o torna bactericida.
- Máxima potência sobre uma atmosfera saturada.
- A sua eficácia aumenta quando a humidade relativa se situa entre os valores 30 e 55 %.
- Nota-se também um incremento da acção bactericida com a subida de temperatura.
- Essa acção decresce com a presença de matéria orgânica (poeiras, lama, etc.).
- Mantendo uma atmosfera saturada com 40 % de vapores de trietilenoglicol a maioria dos organismos viáveis é destruída e isto é tanto mais importante quanto se atende à limitação apontada a propósito dos filtros absolutos e também por se ter verificado serem os filtros por vezes um meio de desenvolvimento para microrganismos.

Resta apenas dizer que a introdução deste bactericida é feita através de vaporizadores colocados na conduta de ar.

3.1.1.1.7. Materiais para construção de condutas

É de preferir o aço inoxidável, por exemplo, ao alumínio. Em (*) faz-se notar que este último material pode constituir, em ambientes húmidos, mais uma fonte de inquinação.

É citado a propósito o caso duma fábrica em Rhode Island (E. U. A.) que resolveu os inconvenientes das condutas de alumínio revestindo-as de polietileno. A contaminação provocada pelo alumínio parece ser devida à formação do seu óxido que passa para a atmosfera.

3.1.1.1.8. Absorventes

Quando se suspeita, por análise feita à atmosfera onde se encontra uma unidade industrial, da existência de gases indesejáveis à laboração, a introdução duma coluna, no sistema abastecedor de ar, encerrando carvão activado pode facilitar a sua completa remoção.

3.1.1.2. As Embalagens

Considera-se como embalagem, não só o recipiente propriamente dito, com a sua rolha, e que contacta directamente com o medicamento, mas também as cápsulas metálicas, os envoltórios (que podem ser caixas, literaturas explicativas, rótulos, etc.). Como fonte de inquinação só interessa porém considerar aquelas que vão entrar na C. A.. Terei então apenas de referir os frascos, as rolhas, as cápsulas metálicas, as ampolas e que são os mais vulgares. Outro colega, neste mesmo trabalho, falará dos recipientes para pomadas oftálmicas e colírios.

Seria útil ainda citar carteiras para pós (como o talco p. ex.) e comprimidos de implantação, que são porém de uso menos corrente entre nós.

As operações porque vão passar os recipientes terão de nos dar a garantia de que o produto, aquando do seu enchimento, os vai encontrar estéreis e assim permanecerá, até ser administrado. No entanto essas operações sendo basicamente as mesmas, podem ser feitas por processos e em locais diferentes do bloco estéril, conforme a cadeia de produção se acha ou não totalmente automatizada.

O segundo caso não foi até agora adoptado no nosso País, encontra-se descrito no artigo (*) e pode resumidamente ser assim explicado:

Todo o processo se passa dentro dum túnel. Dum lado entram as ampolas ou os frascos, que seguem por um tapete rolante e pelo outro saem os mesmos já cheios e fechados. Dentro do túnel os recipientes são lavados, esterilizados, por vezes siliconados, cheios com o produto e fechados.

Este túnel tem uma zona não estéril, que vai até ao início da siliconagem, e outra estéril e que se encontra dentro do C. A.. Temos de evitar que passe ar de uma zona para a outra.

A eficácia destes túneis pode ser aumentada, se lhe acoplarmos no início um equipamento que a partir do tubo de vidro fabrique, ele próprio, as ampolas e os frascos.

Fica deste modo eliminado o perigo de contaminação do vidro durante o transporte e o armazenamento.

Alguma crítica, positiva ou negativa, que eu pude encontrar para este processo acha-se resumida no capítulo «3.1.1.4.7. Conclusões».

Na maioria dos casos porém, a produção no bloco estéril é só parcialmente automatizada, por isso a C. A. terá de ser planeada doutra forma para se adaptar a esse condicionalismo.

As embalagens encontram-se em armazéns que pertencem já ao bloco estéril e que deverão ser independentes dos da matéria-prima e daqueles onde se encontra o produto acabado. Além de se facilitar o trabalho de arrumação e transporte evita-se uma vez mais a contaminação cruzada.

Do armazém o recipiente segue para a sala de lavagens. Esta embora não seja estéril recebe ar filtrado de poeiras. É por isso que todas as cartonagens onde está normalmente acondicionado deverão ser removidas fora desta sala.

Aqui procede-se à lavagem com água, detergente e por fim água própria para injectáveis. As ampolas precisam primeiro de ser cortadas havendo para tal fim dispositivos manuais ou automáticos. Para isso usam-se normalmente máquinas que é impossível descrever em pormenor, para não alongar demasiado a extensão

do trabalho. Vêm porém referidas em ⁽²⁾ pág. 510, em ⁽¹⁾ e em geral nos catálogos fornecidos pelos representantes das fábricas de equipamentos para a Indústria. Poderei citar algumas marcas como: Strunck, Perfektum, Dawson e Mac Bick. No entanto, seja qual for o modelo, é necessário que sigam certas regras fundamentais e que transcrevo do Remington's Pharmaceutical Sciences 30.^a edição:

1. O líquido ou ar empregado na lavagem tem de ser introduzido de tal modo que toque no fundo do recipiente colocado invertido, ao mesmo tempo que é lançado em todas as direcções, e escorra uniformemente até ao bocal de modo a arrastar todas as impurezas. A pressão do jacto deve ser suficiente para a água não esparrinhar depois, nem se acumular ou dar turbulência antes de sair do recipiente.

2. O recipiente deve, ao mesmo tempo ser lavado externamente.

3. O ciclo de tratamento deve ser planeado de modo a alternar lavagens a frio com outras a quente. A última operação deve ser uma lavagem com água destilada de boa qualidade, seguida ou não dum forte arejamento com ar estéril ou pelo menos isento de poeiras.

4. Todas as peças metálicas, que estejam em contacto com os recipientes ou com os fluidos de lavagem, deverão ser de aço inoxidável ou de outro material não corrosível e não contaminável.

As exigências de uma boa lavagem poderão aumentar para os recipientes que já foram usados várias vezes (são um exemplo os frascos para os soros) chegando a indicar-se apenas uma passagem por água destilada quando eles são novos ⁽³⁾. É além disso aconselhável filtrar a água ou ar usado na última operação pois podem ter sido contaminados pelas tubagens onde passam (pequenas partículas ou mesmo substâncias oleosas).

É dos apontamentos das aulas do Prof. Luís PRISTA a seguinte passagem:

«A forma que as ampolas apresentam tem certa importância na lavagem conseguida. Como se compreende, as ampolas com os seus fundos semi-esféricos são mais eficazmente lavadas do que as que apresentam os fundos rectos, isto porque no primeiro caso há ângulos mortos, quando o jacto lavador penetra na ampola. Pela mesma razão as ampolas cujo fundo, perpendicular aos lados, se une a eles por meio de chanfraduras são mais facilmente laváveis do que aquelas em que a ligação é verdadeiramente em ângulo-recto.»

Depois de lavados, os recipientes são colocados em tabuleiros de aço inoxidável e introduzidos na estufa para a esterilização.

As estufas, embora variando de modelo para modelo, têm sempre duas portas, que não se abrem simultaneamente. Uma abre para a sala de lavagens e outra para a C. A. Têm também registos automáticos que nos indicam se a temperatura se manteve dentro dos limites previamente marcados por nós, durante o tempo de esterilização. Uma lâmpada colocada na C. A. dá-nos o sinal para, findo este tempo, se poderem retirar os tabuleiros. Na ausência deste registo, um simples cadeado na maioria dos casos, evita que na sala de lavagens abram inadvertidamente a porta, sem a confirmação de que já o podem fazer.

Nas C. A. onde se fazia o enchimento de frascos com antibióticos vi normalmente três estufas. Uma para cápsulas metálicas, outra para frascos e uma terceira para rolhas.

Eventualmente os recipientes de vidro poderão sofrer a siliconagem que precede imediatamente a esterilização.

As rolhas de borracha, devido à adição de lubrificantes durante a operação de moldagem, às atracções electrostáticas e à sua superfície rugosa, têm tendência a reter partículas com muita facilidade. A lavagem tenderá a removê-las, assim como a camada externa de constituintes inorgânicas. O processo mais recomendado exige agitação vigorosa numa solução aquosa de pirofosfato de sódio a 0,5 % ⁽²⁾ ou de carbonato de sódio a 5 % ⁽¹⁾. As rolhas são retiradas depois deste banho,

lavadas várias vezes com água e finalmente com água destilada. Estas operações deveriam ser feitas por atomização, pois a pressão da água seria mais eficaz do que a simples imersão. As rolhas são então esterilizadas, em regra por autoclavagem, em água para injectáveis e guardadas em recipientes fechados até serem usadas. Por vezes a água para injectáveis é substituída por uma solução de um bacteriostático usado no injectável. Ficando desde já a rolha saturada com ele evita-se que mais tarde o possa absorver. Para evitar uma hidratação excessiva, logo após a esterilização, qualquer dos líquidos é imediatamente removido.

As temperaturas e tempos para a esterilização poderão ser:

200-300 °C	— 2-1 h
120 °C	— 30 min
100 °C	— 1 h

As embalagens podem ser esterilizadas em estufas ou em túneis usados nas cadeias automáticas. Em (*) dão-se algumas razões pelas quais se deveria escolher o segundo processo, não generalizado entre nós. Nele o ciclo total de esterilização é só de 20 minutos e a esterilização de 320° C durante 10 minutos. No outro caso a temperatura escolhida é em regra, e como já dissemos antes, de 170-180° C por 3 horas. Isso evita-nos a eliminação de pelo menos um microrganismo do grupo Subtilis e não nos dá garantia dos pirogêneos terem sido também destruídos, em especial se tivermos usado para a lavagem preliminar apenas água desmineralizada.

Depois de todos estes tratamentos os recipientes estão prontos a entrar na C. A. para se proceder ao enchimento e ao fecho. Falei no entanto, num eventual armazenamento imposto pelo ritmo da produção. É porém desaconselhável fazê-lo pois, como se calcula, aumenta o risco de inquinação.

Resta-me referir as embalagens cheias de matéria-prima, que terão também de ser esterilizadas antes da sua entrada na câmara.

Em geral são lavadas exteriormente com uma solução de acetona, ortofenilfenol, cloreto de benzalcónio ou outro qualquer desinfectante. Em seguida colocam-se em postigos especiais constituídos por uma caixa envidraçada, ou se o volume da produção o exigir, por guarda-ventos, providos de duas portas. Na parte superior encontram-se lâmpadas de raios U. V. Aí permanecem pelo menos desde a véspera do dia em que vão ser admitidas na C. A.

3.1.1.3. O Pessoal

O elemento humano no interior da C. A. é imprescindível à sua laboração mesmo que ela se encontre totalmente automatizada.

«Como o objectivo primeiro se define pela protecção do produto de organismos viáveis» é evidente que este objectivo corre o risco de não ser atingido quando se torna necessário introduzir o trabalho do homem, visto aqui o termo esterilização ser impossível de aplicar. Multiplicam-se pois os cuidados a fim de que as condições da sala se mantenham.

É de exigir em primeiro lugar um estado de saúde perfeito e uma higiene completa, que terão de ser controladas e impostas pelo próprio laboratório. O médico da empresa dará, no primeiro aspecto, uma indispensável ajuda, observando periódicamente todos os empregados. No que respeita à higiene individual, o banho diário, antes do início do trabalho e a utilização de vestuário estéril, evitam normalmente a inquinação. É portanto necessário que o bloco estéril tenha instalações para tal fim. Podemos descrevê-las da seguinte maneira:

Em primeiro lugar temos uma sala onde os empregados se despedem e guardam a roupa. Imediatamente a seguir passa-se para pequenas cabines individuais com duche. Segue-se novo vestiário, já estéril, onde finalmente o pessoal enverga

a indumentária de trabalho que se encontra em pequenos armários de aço inoxidável. É ainda aconselhável que além do banho lavem as mãos com uma solução antisséptica (Sol. de cloreto de benzalcónio ou de oxicianeto de mercúrio, p. ex.) antes de calçarem as luvas. Só depois, através dum corredor penetram na C. A.

A escolha do vestuário é deixada entre nós ao critério das empresas havendo no entanto algumas revistas que ajudam este trabalho. Constitui um exemplo a «Angelica Hospital Apparel» — catálogo 83 H que pude observar, embora fosse dirigida em especial ao trabalho hospitalar.

Embora variando, como disse, os modelos de empresa para empresa, acho que procuraram seguir as seguintes normas comuns:

1) Evitar botões e pregas, pois há maior possibilidade de se acumularem poeiras. Sempre que possível substituam-se os primeiros por laçadas do próprio tecido do fato. Vi também generalizado o fecho de correr.

2) O tecido deve ser resistente ao atrito de modo a não destacar facilmente partículas. O algodão é por isso reprovável, sendo as fibras sintéticas como o Dacron (®) e os tecidos sarjados, mais usados. Deve também ser resistente à esterilização no autoclave.

3) O equipamento deve recobrir todo o corpo sendo constituído por várias peças:

Blusão ou bata, calças, touca, óculos, botas e luvas. Para a cobertura da cabeça existem vários modelos, sendo aparentemente mais eficaz, a touca cilíndrica que chega aos ombros, só ficando uma abertura rectangular ao nível dos

Como disse atrás, a esterilização é conduzida em autoclave à temperatura de 134° C e durante 30 minutos, sendo além disso aconselhável embeber todo o vestuário numa solução antisséptica. Fimda esta operação é guardada em sacos de papel e colocadas nos armários já citados, providos interiormente de lâmpadas de R. U. V.

Uma vez no interior da C. A. o pessoal não deve movimentar-se demasiado a fim de que, a agitação produzida no ar, possa levantar poeiras para apesar de todos os cuidados se tenham vindo a formar.

Convirá entretanto ter a noção do número de partículas que um empregado, trabalhando num bloco estéril e vestido com a indumentária adequada pode emitir:

- Se não se mexe — 10 000 partículas por minuto (de dimensões superiores a 0,3 micrómetro)
- Se mexe a cabeça ou um braço — 50 000 partículas por minuto.
- Se se desloca rapidamente — 10 milhões de partículas por minuto.
- Se se agita fortemente — 15 a 30 milhões de partículas por minuto (14).

E pois necessário que tudo esteja planeado de modo que a produção decorra cabendo a cada empregado uma só tarefa, realizada sempre no mesmo ponto da sala. É evidente que nem sempre isso se torna possível, como p. ex. no transporte de tabuleiros com embalagens ainda vazias ou já cheias, na execução periódica de operações de controle, etc.

Tudo o que acabei de dizer pressupõe a existência de uma equipa de empregados a trabalhar simultaneamente. Por vezes até mais do que uma, quando a sala de grande capacidade tem várias unidades de produção iguais, montadas dentro.

Procurando ilustrar com um exemplo a divisão do trabalho dum grupo, suponhamos em enchimento de frascos com antibióticos, poderíamos estabelecer as seguintes tarefas diferentes: (1) enchimento dos frascos (2) colocação da rolha (3) capsulagem e (4) transporte de tabuleiros. Um destes quatro empregados teria também também de assumir as funções de chefe. A ele caberia manter a disciplina durante a laboração, dar rápida solução a uma possível avaria de

qualquer dispositivo automático, executar operações de controlo, etc. É normalmente um farmacêutico que desempenha estas funções.

Como em qualquer outra secção dum laboratório, mas principalmente aqui, exige-se que o pessoal seja limpo, ordeiro e de confiança.

Não consegui encontrar testes psicotécnicos que pudessem guiar a escolha duma equipa desta natureza que tem de trabalhar naquilo a que é dado o título, quanto a mim feliz de «The separate World» (13).

É necessário que as empresas preparem bem os seus empregados especialmente no nosso País, onde este sector está quase totalmente preenchido por mulheres, recrutadas entre aquela mão-de-obra a que se chama não qualificada e de muito baixo nível sócio-cultural. É necessário criar-lhes a noção de qualquer falha às normas de higiene pode acarretar um grave perigo para a vida humana.

Abro aqui um parêntesis para referir a substituição, num laboratório estrangeiro, do duche accionado manualmente por um túnel com chuveiro automático, que obriga o empregado pelo menos a molhar-se antes de vestir o fato estéril pois aqui o problema da fiscalização é difícil de resolver.

Neste capítulo muito haveria a dizer para conseguir-lhes transmitir a ideia de que não são uma peça de máquina a quem é exigido apenas altos índices de rendimento. Quando esta ideia desaparecer no empregado, ele ganhará o hábito de trabalhar bem, sabendo porquê e sentir-se-á simultaneamente orgulhoso.

Sei de uma unidade nacional em que o pessoal, antes de ser convidado a fazer parte duma equipa, passa sucessivamente pelos sectores de embalagens, de lavagem, de produção de água estéril, por fim, e só então, a C. A.

Antes de terminar não posso porém deixar de dizer que muitas vezes este trabalho é, entre nós, melhor remunerado pela entidade patronal e sob várias modalidades: um salário mais elevado, alimentação grátis ou simplesmente reforçada. É realmente de reconhecer que as condições em que ele se desenrola são duras, pois as salas tendem a ser cada vez menores, os fatos são incómodos, a atmosfera está longe das condições normais de pressão, iluminação e humidade e além disso o isolamento é total durante cada período de trabalho que varia de 4 a 8 horas conforme as empresas.

A manipulação de certas drogas, como os antibióticos, devia ser acompanhada de testes periódicos de sensibilidade individual para se prevenirem, tanto quanto possível, os acidentes graves.

Como as radiações U. V. são agressivas para o organismo humano, na potência em que é habitual empregá-las, e como por vezes o vestuário não recobre todo o corpo, seria útil ter uma pomada opaca a estas radiações, nas zonas mais expostas do corpo.

Uma unidade nacional, para melhor proteger o seu pessoal, e como não nota alterações na aspepsia do ambiente, desliga as lâmpadas do interior da C. A. durante as horas de laboração mantendo apenas a funcionar as que se encontram a proteger os recipientes cheios de antibióticos enquanto aguardam a colocação da rolha.

3.1.1.4. A Sala

É evidente que a Sala — C. A. própria dita — não poderá constituir, ela própria, uma fonte de inquinação, uma vez que seja assegurada a esterilidade do pessoal que nela labora, do ar que lhe é insuflado e de todo o equipamento que tem de conter. Considerando este problema dum ponto de vista teórico, bastaria então esterilizá-lo apenas uma vez, a quando da sua inauguração. A realidade conduz-nos porém a conclusões bem diferentes, pois já vimos, no capítulo «Pessoas», como em alguns casos só conseguimos um alto grau de higiene, que não exclui inquinação. No controlo havemos de definir quais os parâmetros reais que enquadram as C. A.

Reservamos então para aqui a enumeração de todos os cuidados que terão de ser tomados a fim de remover os microorganismos e poeiras de uma maneira drástica e regular, à medida que vão penetrando na câmara.

Achei útil incluir, além das normas de limpeza, noções sobre natureza das superfícies, dimensões, critérios adoptados na construção duma C. A. e outras que dificultam a acumulação das poeiras e a multiplicação dos microorganismos.

3.1.1.4.1. Dimensões

Poderemos afirmar que as dimensões deverão ser as menores possíveis. Serão condicionadas entretanto pelo volume da produção (nunca pela variedade) e pelo número de pessoas que formam a equipa de trabalho. Quando escrevo que a variedade dos produtos não deve ser factor determinante nas dimensões, estou a procurar traduzir a ideia de que se não procederá, por exemplo, ao enchimento de pós e à fabricação dum colírio numa mesma câmara, mesmo em dias diferentes, pois estamos a favorecer a contaminação cruzada, de uma maneira significativa. Em rigor uma câmara deveria servir sempre um só fim, embora entre nós, o montante da produção de alguns medicamentos, não o permita por vezes.

Ainda neste capítulo surge outro problema, quando o ritmo de enchimento duma preparação exige mais do que uma máquina a trabalhar simultaneamente. Poder-se-ia optar pela construção de várias C. A. cada uma para sua máquina, ou duma única C. A. para albergar todas. A primeira solução é mais segura, apresentando as vantagens de não se interromper toda a laboração quando surge uma avaria ou uma inquinação, separa além disso as equipas, sendo porém menos económica e talvez por isso quase sempre evitada.

3.1.1.4.2. Câmaras abertas e Câmaras fechadas

Como o enchimento é a operação que mais riscos envolve, pois durante ela o produto se acha forçosamente em contacto com a atmosfera, usa-se por vezes um artifício que melhor o protege.

Dentro da câmara colocam-se uns armários, de aço inoxidável, envidraçados, com ar estéril a pressão positiva e de humidade controlada, providos de lâmpadas de R. U. V. Dentro deles procede-se ao enchimento e colocação de rolhas, se se tratar de frascos. Os empregados introduzem os braços por umas mangas, anulando-se as suas influências na contaminação destas pequenas, mas verdadeiras, C. A. A presença ou ausência deste dispositivo classifica as câmaras em «fechadas» e «abertas».

Não é só o desejo de proteger melhor a operação de enchimento das inquinações que nos leva a trabalhar em câmaras fechadas, mas também quando há necessidade de ter humidades relativas inferiores a 20 %, pois não são suportadas pelos empregados. (Por exemplo, 15 % para a Ampicilina e 17 % para certas Penicilinas).

Pode ainda um composto que estejamos a manipular, exigir uma atmosfera diferente da normal. É um exemplo a Lauraciclina em que o enchimento se procede em atmosfera de azoto.

3.1.1.4.3. Paredes, soalhos, tectos, portas e outras superfícies

Todas as superfícies deverão ser lisas, laváveis não absorvendo humidade. Não pode haver nem estuque nem tintas a cair. As tintas usadas na pintura das paredes devem ser resistentes à acção dos Raios U. V., não empolando. Uma tinta com essas características pode ser pedida às nossa melhores casas especiali-

zadas desde que sejam descritas as condições do ambiente em que ela vai ser colocada. As tintas contendo cloroacatechu são por isso muitas vezes apontadas.

A uma consulta feita por mim à Robbialac Portuguesa obtive a seguinte resposta dos respectivos serviços técnicos, e aqui deixo talvez como útil exemplo:

«Aplicar uma demão de esmalte Epilac, catalizado com 9/622/22, sendo duas partes de base e uma de catalizador, diluído com cerca de 50 % de diluente 9/157/16». Para maior garantia poder-se-ia pedir no acto de compra, a apresentação de um certificado do Laboratório Nacional de Engenharia Civil e que aponta os ensaios a que a tinta foi submetida.

Evitam-se também as arestas, boleando-as para facilitar a limpeza.

Todas as bancadas deverão ser construídas de aço inoxidável e completamente encostadas às paredes de modo a não se formarem recantos. Com a mesma finalidade se reprovam as tubagens aéreas dentro da C. A. e se obrigam todas as tomadas de corrente, aberturas e grelhas de ar condicionado, a estarem embutidas no chão ou nas paredes.

As portas serão também de aço inoxidável e sempre duplas, de segurança e de correr. Quero dizer que, quando se passa de uma sala anexa para a C. A., devemos atravessar um pequeno guarda-vento entre duas portas que nunca se abrem simultaneamente. Por isso são muitas vezes providas de lâmpadas indicadoras, que acendem quando se roda o manipulo e só voltam a apagar quando a porta está efectivamente fechada.

Em regra as paredes duma C. A. são envidraçadas a partir de meia altura. Os painéis de vidro são duplos para se conseguir uma verdadeira estanquicidade. Será sempre de evitar que o segundo dê para o exterior do edifício. Este alargamento da zona envidraçada em relação a qualquer outra secção, tem como finalidade além de promover uma melhor iluminação natural, pois a sala está recuada no interior do edifício, evitar tanto quanto possível a sensação de isolamento que pode envolver os empregados. Torna-se além disso mais fácil observar do exterior o seu funcionamento, o que não é de esquecer, quando a C. A. é uma das secções mais visitadas, talvez por mais espectacular.

No revestimento das superfícies podemos ainda usar Fórmica ou Micarta.

3.1.1.4.4. Limpeza

Não vale a pena encarecer o papel primordial que a limpeza da câmara desempenha na sua assepsia. Embora todos os responsáveis pelo bloco estéril se encontrem de acordo nesse ponto, não consegui porém descobrir uma padronização semelhante no que respeita à frequência com que a limpeza deve ser executada.

Poderia apontar dois tipos de limpeza geral usados numa câmara:

1.º Rotineira

2.º Especial

A primeira é praticada todos os dias, depois de findo o período de trabalho. Há porém quem apenas o exija no fim de cada lote de fabrico, o que pode equivaler a intervalos de dois e mesmo mais dias.

A segunda faz-se sempre que uma C. A. começa a laborar pela primeira vez ou quando surge uma inquinação que implica interrupção do trabalho. Em ambas se utilizam soluções antissépticas, porém de potência maior na limpeza especial (ex. formol).

Há ainda laboratórios que fazem ou semanal ou mensalmente, uma lavagem mais cuidada do que a diária e que se assemelha muito à segunda que apontamos.

Nestas operações são muito importantes os utensílios de que nos servimos

para remover as poeiras ou espalhar os líquidos de lavagem. Encontrei para eles sobretudo em (2) e (5) as seguintes normas:

1. O uso de esfregões de pano será de proibir, assim como qualquer outro material que desprenda facilmente fragmentos. As esponjas e esfregões de plástico são pois os preferidos.
2. Também serão banidas as escovas, por serem um dos factores que contribuem para a contaminação cruzada.
3. Os tubos de ar comprimido apenas provocam a dispersão dos detritos. O aspirador é já um pouco mais eficaz.
4. Os baldes usados nas lavagens deverão ser escrupulosamente limpos externa e internamente com uma solução detergente e antisséptica usada também para lavar os esfregões.

Limpeza Rotineira — deverá ser feita com uma solução antisséptica e detergente das já mencionadas mas a que posso juntar o Fungi-Chek (2) (preparado por Charles Bowmann e Co., New Iork) e ainda o cloreto de benzalcónio, o hexil resorcinol, os hipocloritos, o propilenoglicol, etc. Esta solução poderá de preferência ser usada sob a forma de spray-atingindo o tecto, as paredes, o soalho, e em particular, todos os recantos em volta das lâmpadas, ventiladores, parte superior das portas, etc. Para a lavagem das lâmpadas de R. U. V. pode usar-se o álcool isopropílico.

Limpeza Especial — como já apontei, procura ter um efeito mais drástico e por isso normalmente é entre nós o formol o antisséptico de escolha. Poder-se-ia também optar pelo trietilenoglicol cujas propriedades foram referidas no Capítulo de «Vapores esterilizantes». Podemos consegui-la de várias maneiras:

- 1) Introduzindo vapores pelas condutas de ar estéril.
- 2) Lavando com água formolada.
- 3) Queimando pastilhas de formol e tendo previamente humedecido as paredes da sala.
- 4) Usando um aparelho apropriado — o formolizador.

Esta lavagem obriga a câmara a não se poder utilizar durante vários dias. Quando se opera com vapores de formol devemos mantê-los na atmosfera por 24 horas.

Carlos Silveira refere em (1), um caso de inquinação por fungos que só foi resolvido ao fim de oito dias e que obrigou a lavagens com solução aquosa de formol de duas em duas horas.

Para terminar este capítulo vale a pena relembrar quanto à fiscalização e preparação do pessoal encarregado da limpeza pode influir nos resultados obtidos.

Silva Carvalho aconselha mesmo a afixação das normas de limpeza na própria câmara para facilitar o trabalho dos empregados.

3.1.1.4.5. A iluminação

As lâmpadas fluorescentes escolhidas para este fim devem assegurar uma claridade, à altura do plano de trabalho de 1.000 a 4.000 lux.

3.1.1.4.6. Ar Laminar — Salas brancas, Postos de trabalho brancos e Tendões Estéreis

Este tipo de arejamento e as instalações que vou descrever, são o resultado das investigações empreendidas pela indústria electrónica e aero-espacial dos Estados Unidos da América do Norte a partir de 1960. As enormes vantagens

que apresentam quando se pretende trabalhar em ambientes isentos de poeiras têm originado a sua crescente aplicação no campo farmacêutico e justificou um estudo de Loic Thubin^(*) que pude ler e do qual me servi para elaborar este capítulo do meu trabalho. A leitura desse estudo será imprescindível a todos os colegas que se interessam pela C. A. E ao divulgar junto de vós o conteúdo desse estudo não faço mais do que agradecer ao Doutor Aluísio Marques Leal, pois foi ele, que pela primeira vez vivamente me aconselhou a sua leitura.

Começarei por apontar a definição de ar laminar tal como a entende a Federal Standard n.º 209:

É o fluxo de ar, que, no interior dum certo ambiente, se desloca a uma velocidade uniforme, segundo linhas paralelas, com um mínimo de turbilhões.

Salas brancas são as que respeitam normas mais rígidas e concentrações de poeiras mais baixas. (No mesmo artigo são apresentadas classificações destas salas de proveniência americana e francesa).

Há três tipos fundamentais de salas de ar laminar:

- 1 — com fluxo vertical (do tecto para o soalho)
- 2 — Com fluxo horizontal (de parede a parede)
- 3 — Misto (da parede ao soalho ou do tecto à parede mesmo acima do soalho)

1 — Com fluxo vertical

São as mais caras, as mais difíceis de construir mas por outro lado as mais eficientes, visto o fluxo de ar ter o mesmo sentido da força da gravidade.

No tecto estão colocados filtros absolutos, cobrindo-o total ou parcialmente. A velocidade do ar no interior da sala dependerá da altura desta. Assim teremos 25-30 m/minuto para uma altura de 2,5-3 m. No caso dos filtros não revestirem todo o tecto a velocidade será dupla da indicada.

O sobrado é de rede metálica tendo por baixo um pré-filtro, recuperando-se assim todo o ar que sai da sala e mantendo-se por outro lado a sobre-pressão aconselhada.

2 — Câmara branca com fluxo horizontal

Como se pode facilmente calcular os resultados obtidos neste caso não são tão bons como no anterior.

Aqui, a parede de entrada do ar, é que incorpora o filtro absoluto enquanto que a da frente é seguida do pré-filtro. Há mesmo o perigo que um local de trabalho, colocado ao lado de outro, dentro da mesma sala, constitua para ele fonte de inquinação, o que não se verificava quando o fluxo era vertical.

Estas instalações precisam de limpeza diferente sobretudo ao nível do sobrado. É além disso recomendável que os locais de trabalho mais delicado se encontrem junto da parede onde se encontra o filtro absoluto.

3 — Câmara branca com instalação de ar mista

Resulta de combinações dos princípios que presidiram à instalação das duas anteriores.

Entre os vários sub-tipos seriam de apontar as salas onde o ar entra pelo tecto e sai por grelhas colocadas nas paredes junto ao sobrado, duas salas com fluxo horizontal seguidas ou até duas salas com fluxo vertical colocadas uma por cima da outra (usando-se a inferior para operações mais exigentes do ponto de vista da poluição).

Obtem-se com qualquer destes modelos, resultados satisfatórios.

Qualquer destas câmaras exige um sistema de arejamento semelhante ao atrás indicado para as câmaras clássicas, sendo porém agora os ventiladores as unidades de primordial importância visto terem de assegurar um fluxo determinado e constante de ar. O seu funcionamento pode exigir em certos casos (altas velocidades), a insonorização da C. A. O calor que estes aparelhos podem desenvolver é reduzido ao intercalarmos na corrente de ar que sai da sala, antes pois de sofrer todas as correcções indicadas nos capítulos anteriores.

Os Postos de Trabalho Brancos são uma aplicação da atmosfera de ar laminar aos postos de trabalho descritos a propósito das «câmaras fechadas».

São como se disse atrás, pequenos armários onde os empregados apenas introduzem os braços para trabalharem.

Os mais vulgares utilizam um fluxo de ar horizontal. Todos os comandos se encontram no exterior podendo regular-se a velocidade de arejamento (em regra 0,3-0,6 m/segundo) por intermédio dum potenciómetro ligado ao ventilador.

«É recomendável que estas hottés estejam tanto quanto possível na obscuridade para evitar o fenómeno da foto-reacção», pois a inactivação produzida pelos R. U. V. pode ser invertida pela luz visível.

Além disso obtém-se um efeito germicida máximo colocando as lâmpadas perpendicularmente ao fluxo de ar.

Dum modo geral, quando o produto manipulado não é tóxico, os «postos de trabalho brancos» não necessitam ser fechados do lado onde se encontra o manipulador, sendo por isso mais fácil o seu trabalho quando o comparamos às exigências dos dispositivos clássicos. A toxidade do produto poderá exigir a montagem duma protecção de plexiglas com braçadeiras. A solução ideal é sempre a colocação dum posto de trabalho numa sala branca.

As Tendias Estéreis, embora menos utilizadas na Indústria Farmacêutica, são a solução intermédia para a sala e o posto de trabalho.

Quando usadas para proteger a manipulação de pós permitem a sua recuperação quando passam à atmosfera pois ficam depositadas sobre o filtro absoluto.

3.1.1.4.7. Conclusões

A C. A. totalmente automatizada, para reduzir ao mínimo a intervenção directa do homem e provida dum sistema de fornecimento de ar laminar, seria quanto a mim e neste momento, a solução ideal. Teria no entanto muitas limitações que valerá a pena apontar, começando pela automação:

- 1.º) Um pequeno volume de produção
- 2.º) O processo de produção contínuo, que as instalações totalmente automatizadas proporcionam, é impossível de aplicar por exemplo aos produtos liofilizados pois tem de existir necessariamente uma solução de continuidade entre o enchimento e o fecho das embalagens.
- 3.º) Certas formas de apresentação não se adaptam bem a este tipo de fabrico como é o caso das que dispõem de recipientes de plástico.
- 4.º) A enorme variedade de compostos que têm de ser preparados estérilmente sob a forma de comprimidos de implantação ou pomadas, por exemplo.
- 5.º) A automação exige uma Indústria Videira a trabalhar segundo padrões bastante rigorosos no que respeita a embalagens (resistência mecânica e dimensões, entre outras características).

Assim se vê que na maioria dos casos só podemos automatizar alguns sectores da cadeia de produção.

J. Poldermann, a trabalhar num laboratório holandês de investigação farmacêutica (Organon), em comunicação apresentada no Simposium sobre produtos

estéreis do 24.º Congresso Internacional de Ciências Farmacêuticas (Amsterdão, 1944) é de opinião que se deve optar pela «câmara fechada», fazendo o enchimento a uma alta velocidade, particularmente quando se trata de frascos em que a superfície de exposição do produto é maior. No entanto reconhece que as máquinas para colocação de rolhas estão mais sujeitas a inquinação, do que as usadas no fecho de ampolas. Além disso, e por razões técnicas, a distância é no primeiro caso maior entre o enchimento e o fecho, aconselhando então, colocar lâmpadas de R. U. V. no trajeto que os recipientes fazem quando se encontram abertos entre as duas operações.

Se a automação tem obstáculos, a instalação de ar laminar é, na opinião de Loïc Thubin⁽¹⁶⁾ sempre aconselhável, embora na Europa seja ainda pouco conhecida.

As salas e as hottes são fáceis de montar. O seu preço pode competir com os das instalações clássicas, em especial se for posta em prática a ideia de alguns construtores que pensam fornecer salas desmontáveis, de material transparente com fácil adaptação a edifícios já construídos.

No que se refere a níveis de poeiras e de microorganismos, o estudo citado facilmente nos leva a concluir pelas vantagens das salas e postos de trabalho brancos. Interessa recordar que normalmente numa C. A., «as poeiras são submetidas ao campo de gravidade, caindo segundo trajectórias mais ou menos complicadas. No entanto, quando as suas dimensões são inferiores a 0,5 micra, a agitação é do tipo browniano e as partículas mantêm-se suspensas na atmosfera. Existirão sempre zonas de turbulência, verdadeiras bolsas de poluição. Não pode entretanto existir um controlo verdadeiro de poeiras, visto não ser possível prever, com antecedência, a sua distribuição na sala. O fluxo de ar laminar, arrastando para fora da sala a grande maioria dessas partículas é a melhor resposta a esse inconveniente. Evita-se ainda que haja aumento de poluição pelo arrastar dos pés dos empregados sobre o soalho».

Por outro lado os materiais de construção não necessitam de exagerada resistência, bastando apenas que sejam impermeáveis ao ar.

Finalmente os cuidados a ter com o vestuário e os movimentos dos empregados são reduzidos devido à presença constante duma corrente de ar.

3.1.1.5. Máquinas

Como já várias vezes assinali durante o trabalho, volto aqui a repetir que as variadíssimas aplicações da C. A. não permitem que ele seja completo dada a sua natureza. É pois impossível falar neste capítulo de Máquinas, em todos os modelos que possam ser úteis, não deixei porém de as referir sempre que foi estritamente necessário.

Guardei para agora alguns apontamentos gerais e reconheço que demasiado sucintos, sobre os cuidados que deverão rodear a sua escolha e depois a sua manutenção visando principalmente evitar a inquinação microbiológica.

Para já qualquer máquina terá de satisfazer completamente o fim para que foi adquirida e não poderá provocar no produto que com ela contacta fenómenos quer de adição, de absorção ou de reacção. Estas são características gerais que qualquer sector industrial deve ter presente. Na C. A. em particular será de exigir além disso que as peças por onde a preparação circula sejam facilmente desmontáveis e esterilizáveis.

3.2. Salas Anexas

Embora tivesse reservado este capítulo para falar das Salas Anexas à C. A. e que com ela completam o bloco estéril não pude deixar de lhes fazer referência mais ou menos longas no decorrer do trabalho. Assim e passando

em revista encontrareis em 3.1.1.2. Armazéns, Salas de lavagem de embalagens; Salas para a higiene de pessoal em 3.1.1.3.

Poderia ainda citar corredores, gabinetes de chefe de secção e arquivos.

Seria no entanto fastidioso referir todas essas dependências em pormenor além de que foram já tratadas em muitos aspectos da sua construção por outro colega num trabalho complementar.

Muitos dos conselhos que assinalei para a C. A. se poderiam com vantagem aplicar a estas salas excluindo o fornecimento de ar estéril e o controle rigoroso, como é evidente.

3.3. Controlo

É a altura de falar no conjunto de operações que em geral se praticam e que nos ajudam a concluir se a C. A. e o medicamento nela preparado se encontram estéreis. Omitirei, como é evidente, as regras gerais de controle físico e químico às quais este tipo de produção tem também de se submeter.

3.3.1. CONTROLO MICROBIOLÓGICO

3.3.1.1. *Matérias-primas e produto acabado*

Vem aqui a propósito lembrar, que nas causas de inquinação da produção em C. A. além das apontadas poderia ter assinalado a própria inquinação da matéria prima. Porém, na maioria dos casos, é fácil precaver-nos contra tal eventualidade pois se tratam de produtos activos, já entregues estéreis pelo fabricante, ou veículos que nós próprios já nos encarregámos de facilmente isentar de organismos viáveis e de pirogêneos por bidestilação (a água), por esterilização na estufa (os veículos oleosos), etc.

Torna-se sempre necessário praticar provas de esterilidade antes da matéria prima ser utilizada e quando temos lotes de produto acabado. Encontram-se descritas no Suplemento da F. P. IV e são conhecidas as dos F. D. A.

3.3.1.2. *Câmara Asséptica*

Dos métodos que a seguir aponto só o último é utilizado entre nós, por enquanto. A popularidade e as aplicações do segundo estão no entanto a mostrar um nítido aumento. São deles um exemplo os filtros da Casa Milipore.

- 1.º Cultura em caldos apropriados de amostras de ar retiradas com um amostrador.
- 2.º Introdução de filtros de membrana nas condutas para fluidos, seguida de cultura destes nos mesmos caldos.
- 3.º Exposição de placas contendo meios gelosados para fungos e bactérias em vários locais da C. A.

Por ser este o de mais largo emprego sinto-me obrigado a juntar mais algumas indicações sobre ele. Os meios de cultura empregados são os de tioglicolato, para bactérias, e de Sabouraud para fungos estando ambos descritos no Suplemento à F. P.

As placas são trazidas pelo laboratório de controlo e colocadas abertas nos locais mais representativos da câmara, todos os dias e por três vezes segundo Carvalho (*). Considero locais representativos aqueles onde não pode haver inquinação (zona de enchimento) e aqueles menos expostos às radia-

ções U. V., além das saídas ou entradas de ar, local de trabalho de cada empregado, etc. Esta colocação das placas deve abranger toda a câmara.

Para cada câmara devem traçar-se diagramas com a planta onde apareçam os contornos de todas as máquinas e peças do mobiliário. Nos pontos onde estão as placas traçamos círculos. Dentro deles marcamos o número de colónias encontradas após o tempo de incubação na estufa.

De entre os resultados obtidos deve considerar-se como máximo, na zona de enchimento, 3 colónias por placa.

Sabemos que as Normas do Exército Americano exigem uma investigação cuidada quando a média sobe a 5-7 colónias por placa em toda a câmara e suspensão do trabalho até remoção do foco de inquinação quando essa média é de 8 colónias pelo menos.

Como não há indicações oficiais na F.P. sobre este aspecto só as normas emanadas no estrangeiro e a própria experiência nos poderão auxiliar.

Além disso é bom não esquecer que as provas de esterilidade mais intimamente relacionadas são as que incidem sobre o binómio câmara asséptica-produto acabado, e portanto impõe-se aumentar o número de amostras que utilizamos para as segundas quando o número de colónias aumenta significativamente no interior da câmara, além de remover o mais depressa possível o foco de inquinação.

3.3.1.3. *Filtros*

É aconselhável a sua substituição quando a contagem de bactérias no ar filtrado atinge 25 organismos por 100 pés cúbicos (2830 l).

3.3.1.4. *Vestuário*

Há um processo com material Milipore que foi referido no trabalho da colega Maria Arminda Teixeira.

3.3.2. CONTROLO FÍSICO

3.3.2.1. *Lâmpadas germicidas*

Normalmente aceita-se substituir uma lâmpada de R. U. V. quando a sua intensidade inicial está reduzida a 30%.

Um laboratório nacional fá-lo com a periodicidade aproximada de um ano.

3.3.2.2. *Humidade*

É necessário ter boletins onde se registem os valores que a humidade atinge, determinados de hora a hora.

Como curiosidade posso apontar aqui que um laboratório nacional tinha um sistema de alarme sonoro que funcionava sempre que a humidade saía fora dos limites considerados operacionais, assim como quando a corrente da ventoinha utilizada na condução de ar parava.

Pode acontecer que durante o período em que a C. A. não se encontra em laboração haja um corte de energia eléctrica que determine a suspensão da irradiação U. V. Esse facto não deve deixar de ser comunicado ao chefe do bloco estéril.

3.3.2.3. Contagem de poeiras

Embora os ensaios de contagem de poeiras não tenham popularidade na Indústria Farmacêutica, não posso deixar de os citar, o mais resumidamente possível é verdade, visto já atrás ter sido assinalado que a concentração das poeiras, num dado ambiente, está normalmente em relação com o número de microorganismos desse mesmo ambiente.

Em (¹⁴) vi citados os seguintes ensaios em que foram utilizados:

- a) Sedimentação sobre lâmina de vidro;
- b) Precipitadores térmicos;
- c) Células foto-eléctricas do tipo «Synclair-Phoenix» ND;
- d) O contador electrónico de partículas Royco (ND);
- e) Sementeira em membrana.

3.3.3. ARQUIVOS

Nos arquivos desta secção devem ser guardados os seguintes dados:

- 1) Provas de esterilidade da C. A.;
- 2) Periodicidade da limpeza;
- 3) Periodicidade da limpeza de filtros e da sua substituição;
- 4) Periodicidade da substituição das lâmpadas esterilizantes, etc.

4. CONCLUSÃO

Agora que cheguei ao fim deste trabalho sinto-me obrigado a recordar, aquilo que fiz notar na Introdução, a sensação de que me seria impossível apresentar para a C. A. esquemas ou soluções rígidas. A visita aos Laboratórios Nacionais mostrou-me como cada um pode encarar e resolver, até sob ângulos aparentemente antagónicos os seus problemas. Ficou-me porém como justificação, a excelente qualidade dos produtos preparados por todos.

Desejava apenas que este trabalho vos venha a ser algum dia útil, como o foi para mim e lamentar que para além do entusiasmo com que o elaborei, não ter sabido tirar melhor partido de tudo o que tão amavelmente me foi proporcionado aprender.

5. BIBLIOGRAFIA

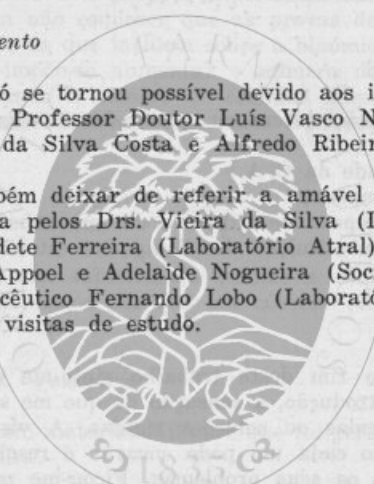
- (¹) C. SILVEIRA: Injectáveis. *Rev. Port. de Farmácia*, 1961.
- (²) L. NOGUEIRA PRISTA: *Apointamentos da Cadeira de Indústria Farmacêutica*. Faculdade de Farmácia do Porto.
- (³) *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 30.^a ed., 1965.
- (⁴) E. BUTTERWORTH: Some New Approaches to the filtration of Dusts. *Manufacturing Chemist and Aerosol News*, Jan. e Fev. de 1964.
- (⁵) L. SILVA CARVALHO: Princípios Gerais do Controlo de Qualidade na Fabricação Industrial de Medicamentos. *Rev. Port. de Farm.*, Vol. XIII, Out. e Dez. 1968, N.º 4.
- (⁶) J. POLDERMAN: The requirements for the lay-out of a sterile production department of a Factory. *Pharm. Weekblad*, 100 (1965).
- (⁷) *Relatório do Conselho Nacional de Sanidade do Governo Sueco*.
- (⁸) *Vários autores*. Panel Discussion: Air Supply and Cross Contamination. *Bulletin of the Parenteral Drug Association* (1965).

- (⁹) ARTHUR K. BAKER: Filtration of Air Supply to Sterile Filling Rooms. *Bull. of the Par. Drug Ass.* (1960).
- (¹⁰) JOSEPH R. SONGER, JAMES F. SULLIVAN, JAMES W. HURD: Testing Air Filtering Systems. *Bull. of the Par. Drug Ass.* (1965).
- (¹¹) NINA L. DEMUTH: A sterilizable Duct System. *Bull. of the Par. Drug Ass.* (1965).
- (¹²) *The Pharmaceutical Journal*, 1957, Vol. 178, pag. 241.
- (¹³) *The Pharmaceutical Journal*, 1957, Junho, pag. 423. ,
- (¹⁴) CHARLES A. WYANE: Regulamentos do F. D. A. relativos à inspecção de laboratórios. *Drug and Cosmetic Industry*. Dez. 1965, 97, 6, pag. 330.
- (¹⁵) W. F. GASSNER: Sanidade e Manutenção de Áreas Estéreis. *Bull. of the Par. Drug Ass.* (1965), pag. 80.
- (¹⁶) LOÏC THUBIN: L'utilisation de l'air liminaire pour la réalisation de zones stériles. *Produits e Problèmes Pharmaceutiques*, Vol. 24, N.º 4, Abril 1969, pag. 209-223.

Nota de Agradecimento

Este trabalho só se tornou possível devido aos indispensáveis conselhos que recebi do Ex.^{mo} Sr. Professor Doutor Luís Vasco Nogueira Prista e dos Doutores António José da Silva Costa e Alfredo Ribeiro Guimarães de Amaral e Albuquerque.

Não posso também deixar de referir a amável e extremamente útil ajuda que me foi prestada pelos Drs. Vieira da Silva (Laboratório Luso-Fármaco), Silva Carvalho e Odete Ferreira (Laboratório Atral), Duarte Ferreira (Wyeth-Pasteur), Wanda Appoel e Adelaide Nogueira (Sociedade Industrial Farmacutica), capitão-farmacêutico Fernando Lobo (Laboratório Militar de Lisboa), ao guiarem as minhas visitas de estudo.



Centro de Documentação Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos

HIGIENE NA INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

MARIA ARMINDA DE ALMEIDA ALVES PINTO TEIXEIRA

I — Introdução

II — Algumas referências a normas oficiais

III — Esquematização:

1.ª parte — Higiene nas instalações de um Laboratório de Indústria Farmacêutica e cuidados higiênicos para evitar a contaminação das preparações

2.ª parte — Higiene do pessoal

I — INTRODUÇÃO

É unânime afirmar-se que o «Supremo Bem» da humanidade consiste em viver com saúde, pois só assim o homem poderá realizar as suas aspirações e ser útil à Sociedade.

Estando a Indústria Farmacêutica ligada, intimamente, com a Saúde Pública, pois é ela que estuda e prepara os medicamentos, é lógico que esta Indústria trabalhe afanosamente com o propósito de conseguir proporcionar, aos que necessitam, a utilização de medicamentos fabricados nas melhores condições de técnica e higiene.

Embora, na nossa Legislação Farmacêutica, nada se encontre regulamentado quanto à contaminação microbiológica das preparações galénicas devida a instalações, matérias-primas, recipientes, maquinaria e, principalmente, pessoal, existe, para nós farmacêuticos, a necessidade de codificar e condicionar, a determinadas normas higiênicas, tudo o que diga respeito à fabricação de medicamentos.

Se nos fosse possível, começaríamos por construir um laboratório delineado por bons arquitectos, em local escolhido e de capacidade adequada, etc. e, ao mesmo tempo, estudaríamos os meios de profilaxia necessários para evitar, em qualquer fase da fabricação, a contaminação das preparações.

É com esta finalidade que irei orientar o trabalho que me foi destinado, esquematizando-o em capítulos, nos quais incluirei os assuntos que me parecem de maior interesse quanto à higiene das instalações laboratoriais, higiene na manipulação e manuseamento das drogas, cuidados a observar para a protecção da saúde do pessoal e exigências na higiene do mesmo.

II — NORMAS OFICIAIS

Antes de entrar pròpriamente no trabalho, vou referir-me a normas e regulamentos já publicados na Suécia e exigidos pela Farmacopeia Nórdica, entrada em vigor no dia 1 de Abril de 1965.

A administração sanitária da Suécia, destinada a garantir a pureza e eficácia de todos os medicamentos, verificou, em determinada altura, que se tinham assinalado alguns casos de infecções provocados por aqueles, entre os quais uma ligeira epidemia de Salmonellas. Por este facto, o Conselho Nacional de Saúde da Suécia, efectuou um inquérito para se conhecer a frequência de contaminação microbiológica das preparações farmacêuticas e constituiu uma comissão de trabalho com o encargo de impor condições para prevenir essa contaminação e garantir um adequado controlo microbiológico.

Em Agosto de 1964, o professor L. O. Kallings, chefe da Secção do Laboratório Nacional de Bacteriologia e Folke Ernerfeldt, Inspector dos Medicamentos do Laboratório Farmacêutico Nacional, foram encarregados de examinar a necessidade de uma regulamentação, relativa à contaminação dos medicamentos, e de proporem medidas para a combater. Nestes trabalhos, cooperou, também, um professor de Medicina Veterinária que tratou dos problemas referentes aos medicamentos para uso veterinário.

Os trabalhos desta Comissão mostraram a necessidade de regulamentos contendo propostas e normas, a fim de evitar a contaminação microbiológica das preparações farmacêuticas.

Assim, o Conselho Nacional de Saúde da Suécia, publicou, sob o nome de «Sugestões e Recomendações», as normas e medidas higiénicas para a fabricação e controlo bacteriológico dos medicamentos, estabelecendo, também, para aqueles em que a esterilidade não fosse obrigatória, o número limite de bactérias a tolerar.

Por este motivo, a Farmacopeia Nórdica (Suécia) exige:

A — Esterilidade para:

- Preparações injectáveis e sol. de adrenalina para uso galénico
- Soluções para perfusões
- Vacinas subcutâneas
- Soluções para irrigações
- Medicamentos intramamários (para uso veterinário)
- Colírios e preparações oftálmicas prontas a usar
- Solventes para penicilina

B — Preparação aséptica para:

- Comprimidos doseados para a preparação extemporânea de injectáveis
- Colírios e preparações oftálmicas extemporâneas
- Dois tipos de pomadas oftálmicas contendo antibióticos (tetraciclina, cloranfenicol) ou uma mucilagem com lidocaína

C — Cuidados especiais para o controlo de esterilidade e para evitar a eventual presença de microrganismos estranhos nas preparações microbiológicas.

Para outras formas farmacêuticas, não são prescritas normas particulares, nem gerais, de carácter higiénico.

No entanto, com base nos resultados dos estudos feitos pela Comissão do Conselho Nacional de Saúde, propõe este que sejam introduzidas normas de esterilidade nas seguintes prescrições incluídas na própria Farmacopeia:

- a) Preparações oftálmicas
- b) Preparados para uso nasal e otológico
- c) Preparados para lesões cutâneas, pós adstringentes, pomadas para feridas, eczemas e queimaduras; pomadas à base de antibióticos e esteróides (por exp., pomadas de hidrocortisona)
- d) Cremes anti-sépticos para as mãos (que se usam, sobretudo, depois das lavagens, nos hospitais)
- e) Gelatina médica para usar-se, por exp., em urologia
- f) Velas
- g) Preparados especiais para uso veterinário (para aplicações uterinas ou intramamárias).

Em princípio há, pois, para todos os medicamentos, requisitos exigidos durante a sua preparação, para que fiquem isentos de microrganismos patogénicos e para que correspondam a um nível higiénico satisfatório. Proceder-se-á à contagem das bactérias, que deverá ser baixa, não podendo, contudo, prescrever-se um controlo geral de todos os microrganismos patogénicos existentes. Em geral, o controlo deve ser limitado a uma simples contagem bacteriana, completada com um teste diferencial para certas bactérias, cuja presença é previsível e se reveste de particular importância patogénica (por exp., *Staphilococcus aureus*, *Ps. aeruginosa*, *colibacteriae*).

A mesma Comissão, que executou os trabalhos de investigação acerca da contaminação das preparações farmacêuticas, chegou à conclusão de que pode ser aceite, como limite máximo de uma contagem bacteriana, num fármaco, 100 bactérias por grama. Este limite, pode, porém, ser reduzido se as condições higiénicas da indústria forem óptimas, o que se consegue aplicando as medidas sugeridas e propostas pelo Conselho Nacional de Saúde da Suécia.

III — ESQUEMATIZAÇÃO

Feitas estas considerações e, baseando-me nas medidas higiénicas sugeridas pelo Conselho Nacional de Saúde da Suécia e conceitos de higiene na Indústria Alimentar, tratarei, numa primeira parte, das condições higiénicas das instalações de um Laboratório, referindo-me a:

- 1) Local
- 2) Construção
- 3) Ventilação e Luz
- 4) Distribuição das secções
- 5) Higiene das máquinas e material de trabalho
- 6) Drogas, seu armazenamento e manuseamento
- 7) Tipo de embalagem escolhido.

Seguidamente, referir-me-ei aos cuidados higiénicos para evitar a contaminação das preparações e, numa 2.^a parte, referirei a higiene do pessoal tendo em vista:

- a) Sanidade
- b) Higiene corporal e do vestuário
- c) Nível educacional

Finalmente, e resumidamente, referirei algumas normas a observar pelos visitantes.

1.ª parte

O local da instalação de um Laboratório de Indústria Farmacêutica deve ser criteriosamente escolhido, bem como a arquitectura do mesmo. Se, por um lado, devemos ter em linha de conta a escolha de um local arejado e o mais longe possível do ar poluído por outras indústrias prejudiciais (como por exp.: as poeiras da sílica), não devemos alhear-nos de que uma construção funcional proporciona melhores condições de trabalho e higiene e, por conseguinte, conduzirá a um aumento de produtividade com determinadas garantias.

Assim, sem querer entrar em pormenores de arquitectura, os Laboratórios devem ser constituídos por pavilhões em superfície e não em altura, com interligação das diversas secções, não esquecendo um edifício central para a instalação dos serviços directivos, comerciais, biblioteca, refeitório e quaisquer outras actividades consideradas úteis.

De uma maneira geral, as dimensões dos locais de serviço deverão ser de molde a favorecer o cumprimento dos regulamentos, não esquecendo que cada operário necessita, para um bom rendimento, de espaço conveniente. A ventilação deverá ser eficiente, sendo de preferência o ar filtrado sob pressão e os filtros revistos regularmente. O fluxo de ar admitido terá que ser devidamente calculado em função da capacidade das salas e das pessoas que nelas trabalham, sendo, numa sala climatizada, de cerca de 40 a 50 m³ de ar novo por pessoa e por hora, no caso, de não haver libertação de gases. No caso de câmaras assépticas não há necessidade de admitir grandes porções de ar novo para não se obrigarem as máquinas a esforço demasiado, o que não é conveniente.

Quanto ao controlo bacteriológico, pode ser efectuado pelo clássico processo das placas distribuídas pela sala, ou segundo a técnica mais moderna da casa Milipore, que consiste num dispositivo especial contendo um meio de cultura onde se faz borbulhar o ar aspirado em diversos pontos da sala. Este meio é filtrado através de um filtro Milipore, estudado para estes casos, e posto a incubar.

Todas as paredes, tectos e chão, devem ser de materiais lisos e laváveis, procurando evitar-se ângulos e saliências onde se possam depositar facilmente poeiras. Na sua lavagem, há que utilizar água adicionada de detergentes desinfectantes, bastante eficazes, como, por exemplo, Cloreto de Benzalcónio, Desivon e outros.

Sempre que haja necessidade, como por exemplo nas secções de injectáveis e câmaras assépticas, temos de recorrer ao uso de raios U. V. para manter o ambiente estéril.

Todas as condutas de ventilação, canalizações e cabos eléctricos devem encontrar-se fora das salas, só entrando nestas em lugares apropriados e considerados funcionais, sendo, para isso, necessária a orientação dos técnicos respectivos (canalização da água, de gases, de mistura de refrigeração, de ar comprimido, vácuo, etc.).

A construção de um Laboratório em pavilhões independentes, embora interligados, é bastante funcional e, nas caves, poder-se-ão instalar, em condições óptimas de humidade e temperatura, toda a maquinaria e motores pesados, como compressores, bombas de vácuo, central frigorífica, etc., cuja trepidação ou barulho não incomodaria nem causaria danos no piso superior. As canalizações, seguiriam ao longo do tecto da cave e entrariam directamente no soalho das diversas secções, o que permitiria, quando necessário, proceder a reparações sem grande prejuízo para a laboração, uma vez que os operários trabalham fora das secções. No caso de desionizadores, estes devem ser montados num piso superior ao da laboração, para que a água possa ser distribuída, directamente, às respectivas secções e com pressão suficiente.

A localização de lâmpadas e candeeiros tem, também, interesse. A iluminação natural deve ser boa, mas, como há sempre necessidade de luz artificial adequada às necessidades, deve evitar-se lâmpadas e candeeiros dependurados.

Quanto às secções propriamente ditas, deverão ser antecedidas, quer sejam estéreis ou não, de câmaras de acesso para o material e pessoal. Consideramos material tudo o que diz respeito a objectos de manipulação, embalagens e matérias-primas.

O material entra, portanto, nas câmaras de acesso pela parte «suja», onde é desembaraçado das embalagens exteriores ou se sujeita a uma desinfecção, passando, em seguida, à parte «limpa». No caso de frascos ou ampolas, são lavados, secos e esterilizados em estufas apropriadas, que os deixam directamente nas secções de enchimento.

Quanto às câmaras de acesso do pessoal, estas serão constituídas por vestiários, que cada secção deve possuir para o seu pessoal. Estão, também, divididas em zona «suja», onde o pessoal deixa o calçado e a roupa que usa no exterior, passa pelo duche e, na zona «limpa», enverga vestuário convenientemente esterilizado ou desinfectado. Na instalação das máquinas, há que considerar os espaços adjacentes, que devem ser suficientes para um fácil acesso a qualquer local da máquina, para uma limpeza eficiente ou mesmo até para uma provável reparação. Todas as partes das máquinas, destinadas a contactarem com as preparações farmacêuticas, devem ser objecto de limpeza cuidadosa. Por isso, devemos sempre preocupar-nos com a natureza do material de que essas partes são feitas, de modo a tornar essa limpeza mais eficiente. As juntas devem ser facilmente substituíveis, a base da máquina perfeitamente lavável e as estruturas protegidas, de modo a permitirem uma limpeza meticulosa das áreas vizinhas. A maneira de limpar uma máquina deve ser indicada nas suas instruções de uso. Parece-nos de boa norma que o fornecedor indique, sempre que se pretenda adquirir qualquer aparelhagem, as instruções relativas à sua limpeza, devendo, até, o problema higiénico ser tomado em consideração antes da aquisição de qualquer máquina, especialmente quando esta se destina a preparações estéreis ou mesmo a permanecer nesse ambiente. É necessário, pois, que as máquinas e acessórios, permitam uma limpeza adequada e, se necessário, esterilização das suas partes, sendo esta limpeza imediata à sua utilização e o seu controlo bacteriológico feito periodicamente. Para este, passa-se a superfície a controlar com uma zaragatoa embebida num meio de cultura apropriado e devidamente estéril, 25 vezes no sentido horizontal e 25 vezes no sentido vertical. Depois, com cuidado, mergulha-se a zaragatoa no mesmo meio de cultura que está contido num tubo e agita-se. Filtra-se por filtro Milipore e incuba-se pelo processo corrente. Podemos, assim, fazer uma ideia das condições de assepsia em que se encontram as diversas partes das máquinas, principalmente aquelas que irão contactar com os produtos a fabricar ou a embalar.

Qualquer peça de substituição, como junções, matrizes e outras, assim como ferramentas necessárias à substituição ou a pequenos ajustes, devem ser guardadas em local separado da produção e em caixas especiais. Durante o trabalho, não deverão ser consentidas reparações ou substituições, mas, unicamente, a regulação das máquinas. Quanto à limpeza de outro material utilizado na produção, deverá ser feita adequadamente às funções a que se destina.

Outro problema, que deve ser objecto de atenção e estudo, é o dos reservatórios de água tratada, destilada ou desionizada.

Num laboratório, a água consumida poderá ser fornecida a partir da água de abastecimento local ou haver um abastecimento próprio. Neste caso, antes de entrar em consumo, a água terá de ser tratada por processos convenientes. A água tratada é, então, desmineralizada ou destilada, sujeita a controlo bacteriológico, químico e de pirogénios, devendo o laboratório possuir instalações de desionização

e aparelhos de destilação cujo rendimento deverá estar de harmonia com o consumo exigido.

Os recipientes deverão ser em material conveniente, normalmente de vidro ou polietileno e mantidos em estado de perfeita higiene, quando não haja uma canalização directa dos aparelhos para as respectivas secções, canalização essa que deverá ser de material perfeitamente estudado para o efeito. As condutas deverão ser pulidas internamente, podendo ser esterilizadas, regularmente, mediante a passagem de uma corrente de vapor de água, e os tubos usados para o transvasamento, flexíveis e esterilizáveis. As torneiras revestidas de «teflon» ou de material similar e esterilizável contribuem para a manutenção de um bom nível higiénico. Todos estes cuidados permitirão evitar contaminações que, frequentemente, surgem numa matéria-prima tão importante como é a água.

E porque falei nesta matéria-prima que ocupa um lugar primordial no trabalho de um laboratório, será oportuno referir-me aos cuidados a ter no armazenamento e manuseamento das restantes matérias-primas, no que respeita à sua alteração ou contaminação, referindo-me, também, ainda que ligeiramente, aos cuidados a observar, tendo em vista a protecção da saúde do próprio empregado. Se nos lembrarmos do perigo que tem a manipulação e contacto com as substâncias radioactivas, derivados arseniacais e outros, podemos conceber a importância deste facto na higiene do trabalho. Dado o incremento cada vez maior da manipulação de substâncias radioactivas, em consequência da crescente difusão do emprego de rádio-isótopos, nos diversos domínios, as medidas de precaução têm de ser bem conhecidas e convenientemente aplicadas. Ainda que estes casos não sejam passados na Indústria Farmacêutica, lembremos, por exemplo, que Martland e Humphries (1931) verificaram o aparecimento de osteo-sarcomas maxilares em operários manipuladores de produtos radioactivos, em particular nos encarregados de aplicarem, nos ponteiros e mostradores dos relógios, verniz à base de sulfureto de zinco, tornado luminoso por adição de pequenas quantidades de produtos radioactivos (rádio e mesotorium). O hábito destes empregados apontarem para a boca o pincel de verniz luminoso, dava origem à ingestão de pequeninas doses diárias de elemento radioactivo, cuja semelhança química com o cálcio explica a sua retenção electiva ao nível do tecido ósseo sob a forma de fosfatos insolúveis. Por sua vez, Arguelho e colaboradores (1938) verificaram o papel cancerígeno dos derivados arseniacais, após administração, per os, em concentrações que provocavam intoxicação crónica. Liebegott (1949-1952) e, sobretudo, Roth (1955-56 e 57), assinalaram cancro do fígado em vinhateiros encarregados da aplicação de pesticidas arseniacais, na região de Moselle e Brisgau. Também, o manuseamento de cromatos, principalmente na indústria de cromagem, pode provocar o aparecimento de cancro pulmonar, problema de grande actualidade naquela indústria.

Quanto ao pessoal da Indústria Farmacêutica, há que tomar precauções sempre que seja obrigado a trabalhar com produtos tóxicos ou agressivos, usando máscaras e luvas como protecção e, em caso algum, deixar de observar os cuidados requeridos, quer na manipulação das matérias-primas quer durante a preparação dos medicamentos em que estas entrem.

Para um bom armazenamento, não só das drogas como, também, do restante material necessário à embalagem, o armazém deverá oferecer condições adequadas de humidade e temperatura, pois as matérias-primas requerem, em geral, temperatura baixa e ambiente seco.

Algumas há que requerem condições especiais, tais como ausências de luz em temperaturas baixas, como por exemplo os soros, vacinas, antibióticos, etc., que necessitam de câmaras frigoríficas. Convém, neste caso, instalá-las nas caves dos pavilhões, a que já me referi quando falei nas instalações. Outras substâncias, principalmente as destinadas a produtos estéreis devem manter-se em armários especiais com luz U.V. e herméticamente fechados. Outros, porém, podem ser guardadas à temperatura ambiente, mas sempre em ambiente seco.

São sobejamente conhecidas as alterações das drogas, provocadas por falta de cuidado no armazenamento e que podem conduzir a hidrólises ou oxidações do produto químico, que, muitas vezes, é transformado noutros produtos sem qualquer acção terapêutica ou até mesmo em produtos altamente tóxicos, como por exemplo, certos derivados da colina.

Há, pois, absoluta necessidade de observância das condições de humidade, temperatura e luz, sendo necessária a instalação de ar condicionado nos armazéns.

Além das condições que preservam os produtos nas suas características físico-químicas, devemos ter em atenção outros meios para que eles sejam preservados de qualquer contaminação microbiológica. Esta contaminação, além de poder transmitir infecções ou originar produtos metabólicos nocivos (toxinas), pode afectar a actividade do produto.

Na base dos cuidados a seguir, está a abertura de embalagens para colheita de amostras para análise ou para utilização na produção, principalmente quando não se gasta a embalagem de uma só vez. A abertura dos recipientes de embalagem deve ser feita com todos os cuidados, utilizando material perfeitamente limpo e, sempre que possível, a embalagem de origem deve ser previamente descontaminada ou desembaraçada da embalagem exterior para entrar directamente na sala de trabalho onde irá ser utilizada.

Destas considerações, pode concluir-se que se deve praticar, não só nos produtos acabados e em diversas fases de fabricação, mas, também, em todas as matérias-primas, além do controlo físico-químico, um controlo bacteriológico, visto sabermos que estas estão sujeitas a perigosas contaminações, principalmente quando se trate de produtos de origem biológica. Além do perigo de contaminação, há o perigo de alterações provocadas pelas bactérias que podem dar origem a transformações químicas das substâncias activas, quebra de actividade (nas vitaminas), e, também, originar mudanças no aspecto e gosto dos medicamentos (por exp., desenvolvimento de fungos).

Falta, ainda, para terminar, referir-me aos tipos de embalagens utilizadas no acondicionamento. Normalmente, o material mais usado é o vidro que é facilmente fornecido às secções de embalagem em condições higiénicas, pois aguenta perfeitamente as lavagens e esterilizações. Outras matérias, agora frequentemente utilizadas, os plásticos, dos quais conhecemos grande variedade, devem merecer escolha criteriosa consoante o produto a que vão ser destinados.

O polietileno, celofane, cloreto e acetato de polivinilo são dos materiais plásticos mais usados na embalagem de produtos farmacêuticos, devendo merecer mais atenção os que se destinam a conter soluções, principalmente injectáveis. Algumas Farmacopeias descrevem ensaios que garantem já uma segurança na sua utilização, pois não é demais prevenirmo-nos contra estas matérias plásticas tão em voga nesta era, as quais, como se sabe, podem causar graves acidentes. Experiências feitas por Oppenheimer, Duckrey e Northdurft, comprovaram o aparecimento de sarcomas altamente malignos no rato após implantação subcutânea ou intrabdominal. No entanto, não vamos ao exagero de pôr de parte este material de embalagem, pois não foi assinalado qualquer caso de cancer no homem que pudesse ser atribuído à sua escolha, havendo, porém, necessidade, como se disse, de cuidados especiais e análises, que se devem fazer desde que se destinem ao acondicionamento de medicamentos, sobretudo na forma líquida. A permeabilidade do plástico, leva-nos a ter em atenção, mais uma vez, a análise bacteriológica dos medicamentos neles acondicionados. A limpeza destes recipientes não é difícil, pois podem ser lavados por qualquer processo mecânico, usando água e detergente e a esterilização, feita por óxido de etileno ou vapor de águas sob pressão.

Quaisquer tipos de embalagens requerem, sempre, cuidados higiénicos e as exigências terão de estar de acordo com os medicamentos a que se destinam (preparações estéreis, pomadas oftálmicas, colírios, etc.) e, para cada caso, convenientemente.

temente estudadas. Todas as embalagens devem ser hermêticamente fechadas e invioláveis, parecendo-me ser uma garantia, para o Laboratório preparador, a utilização de embalagens com tampas invioláveis do tipo Capsella ou Capsolut.

Uma última palavra para os cuidados a ter com a embalagem dos produtos semi-fabricados e que aguardam análise ou embalagem definitiva. Os recipientes contentores, no caso de comprimidos, grajeias, granulados, etc., devem ser limpos, secos, impermeáveis, e permanecer hermêticamente fechados em salas preservadas de humidade e a temperatura conveniente.

Dadas, pois, estas noções de higiene a observar nas instalações de um Laboratório de produtos farmacêuticos, vou referir-me à higiene do pessoal, o que me parece de alta importância, dado que é por esta via que as contaminações podem surgir mais frequentemente. Há que tomar medidas profiláticas neste sentido, até porque uma contaminação por virus escapa aos métodos habituais de controlo bacteriológico.

2.ª parte — Higiene do pessoal

a) Controlo do estado de saúde do pessoal de produção

Em primeiro lugar, todo o pessoal admitido para a produção deverá ser submetido a um exame médico, não só na altura da admissão mas, regularmente, em períodos determinados. Este controlo seria feito segundo um modelo de fichas que o Laboratório possuiria, possuindo cada empregado a sua respectiva ficha sanitária.

Alguns laboratórios estrangeiros vão mesmo ao ponto de fazer o controlo bacteriológico do pessoal, colhendo, em qualquer altura, um pouco de produto raspado das mãos, o que pode ser feito com uma zaragatoa e segundo o processo de Milipore, cabelos, etc., e fazendo culturas destes produtos.

b) Higiene corporal e do vestuário

Garantida a saúde do empregado, preocupa-nos, agora, a sua higiene pessoal, no que respeita à sua escrupulosa higiene corporal e limpeza do vestuário.

A higiene das mãos é de máxima importância, uma vez que as mãos contaminadas podem difundir facilmente as doenças infecciosas. Impõe-se, pois, a sua lavagem, com unhas rigorosamente escovadas e limpas e a abolição dos anéis e pulseiras. Os lenços a usar deverão ser de papel, para poderem ser rejeitados, lavando-se, em seguida, as mãos, em lavatório de pedal, com um sabão líquido contendo um desinfectante (hexaclorofene, por exemplo) e secando-as com toalhas individuais de papel ou com um aparelho eléctrico. Nos sanitários observar-se-ão as mesmas medidas, além de se deverem pulverizar com soluções desinfectantes especiais, após a lavagem habitual.

No que respeita às roupas ou fardas do pessoal, todas as secções, como já referi, devem possuir ante-câmara com zona «suja» e zona «limpa» e, uma vez deixada na zona «suja» a roupa que o pessoal traz do exterior, passa à zona «limpa» onde veste indumentária adequada à secção onde trabalha. Para o trabalho nas zonas estéreis, em que há cuidados especiais, o pessoal depois do duche enverga uma farda totalmente estéril, protege as mãos com luvas, os cabelos com touca e a boca com uma máscara. Também no vestuário se pode fazer um controlo bacteriológico, por exemplo com filtros Milipore, campo em que têm imensa aplicação.

Modernamente, o ASTM tem normas para o controlo do vestuário nas zonas sem poeiras. Utiliza, para isso, um sistema Milipore, recebendo num filtro negro, as partículas existentes numa determinada superfície do vestuário, mediante passagem de ar filtrado, sob pressão, através dessa superfície. Essas partículas retidas são depois contadas consoante o seu tamanho.

No manuseamento de comprimidos, grajeias, supositórios e cápsulas devem usar-se luvas e utilizar-se máscara esterilizável que deve ser substituída periodicamente. Os cabelos, igualmente, devem estar protegidos por uma touca.

c) Nível educacional

Ao considerar a higiene pessoal, vimos as normas respeitantes à saúde, higiene pessoal e do vestuário, restando-me apenas focar o nível educacional dos empregados e a sua influência nos problemas higiénicos.

Em geral, ao pessoal que trabalha nos laboratórios da nossa Indústria Farmacêutica, exceptuando o pessoal técnico, não é exigido um grau de instrução elevado: normalmente a 4.ª classe e pouco mais! Por isso, deve-se procurar dar a esse pessoal, além do treino necessário ao desempenho das suas funções, uma instrução geral, incutindo-lhes no espírito a natureza da responsabilidade desta Indústria e mostrando-lhe os perigos que podem advir do não cumprimento das instruções. Esta instrução poderia fazer-se, por exp., com a exibição de slides ou quadros representando colónias obtidas pela sementeira de amostras colhidas das mãos, cabelos, expiração, etc. e mostrar outros slides com sementeiras feitas com os mesmos produtos, depois de se observarem as condições higiénicas especiais prescritas. Assim, o pessoal será bem elucidado e capacitar-se-á, mais facilmente, da necessidade de cumprir conscientemente as condições higiénicas impostas. O empregado ignorante desta responsabilidade pode cometer erros graves, ao facilitar a execução de qualquer tarefa, por lhe parecer desnecessário respeitar os cuidados higiénicos exigidos e, por comodidade, não os observar. Sugere-se, por isso, que a cada secção sejam distribuídas ou afixadas em locais convenientes, normas em que estejam bem presentes os cuidados que cada membro da secção deve observar nas suas atribuições.

E, se tais normas higiénicas são impostas ao pessoal, também deveremos exigir a sua observância para os visitantes. Conquanto não se possam evitar totalmente as visitas ao Laboratório, há casos, como de visitas de técnicos especialistas, visitas de estudo, representantes de casas estrangeiras com quem há relações comerciais e industriais, etc., em que têm forçosamente de ser permitidas. Nestes casos, os visitantes deverão envergar equipamentos protectores do próprio pessoal da fábrica, de harmonia com a secção em questão. Estas visitas, sempre acompanhadas, devem seguir, desde que a construção do Laboratório o permita, pelos corredores ao longo das secções e separados destas por paredes de vidro, de modo a poderem observar perfeitamente todo o trabalho de um Laboratório em funcionamento. Farão, assim, ideia da orgânica seguida, com a certeza de que serão observados todos os cuidados higiénicos.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) Publicação do Conselho Nacional de Saúde da Suécia (1965-1966).
- (²) Journal de Pharmacie de Belgique: 40-167-1958.
- (³) Boll. Chim. Pharm.; 97 (1958)-289.
- (⁴) Bibliografia da casa Milipore.

DOENÇAS PROFISSIONAIS

Suas Implicações no Campo Farmacêutico

FAUSTO MOREIRA
(Licenciado em Farmácia)
(Monitor de Segurança)

INTRODUÇÃO

Muito, mas mesmo muito, se tem já dito e escrito sobre DOENÇAS PROFISSIONAIS, não tanto, talvez, como o necessário, particularmente entre nós, atendendo a que é muito menos o que se faz do que o que se diz ou escreve.

Mesmo que outros motivos não houvesse, que nos tivessem levado a ser forçosamente breves, este já chegaria para justificar o quanto fomos incompletos e quão pouco exaustiva foi a nossa procura de dados.

Assim, o presente trabalho, aborda apenas alguns pontos principais e foca detalhadamente apenas um deles, aquele que nos pareceu ter para nós maior interesse.

Desta maneira, e porque é lógico que seja para um Farmacêutico mais agradável tratar de problemas inteiramente ligados à sua profissão, que a outros, nos dedicamos apenas ao estudo das doenças profissionais a que um Farmacêutico, ou os que sob as suas ordens trabalharem, podem estar sujeitos, razão essa do subtítulo que demos ao presente trabalho.

Mas, porque nem elas são tão poucas como pode parecer à primeira vista, nem os seus perigos tão de desprezar, embora tenhamos tocado ao de leve em quase todas, apenas nos detivemos mais atentamente sobre aquelas que têm por porta de entrada no organismo a via respiratória. A *primeira parte* do nosso trabalho é, portanto, dedicada a Breves Conhecimentos sobre Algumas Doenças Profissionais.

São múltiplas, como veremos, as situações em que um farmacêutico se pode encontrar sujeito a contrair uma doença profissional, de carácter reversivo ou não...

E porque urge que conheçamos os perigos da nossa profissão e os meios de os evitar, a *segunda parte* do trabalho é dedicada à prevenção das doenças profissionais já referidas.

Ao encerrarmos esta breve nota de abertura queremos desejar, que, para todos os colegas a quem este trabalho é dedicado, ele seja de alguma utilidade, quanto mais não seja, como grito de alerta para uma luta que a todos compete, aquela em que as armas vitais se chamam PREVENÇÃO e SEGURANÇA e o inimigo DOENÇA.

PRIMEIRA PARTE

BREVES CONHECIMENTOS SOBRE ALGUMAS DOENÇAS PROFISSIONAIS

História e Legislação

Desde que no Mundo o ser humano pôs os seus pés delicados de Paraíso, calcando os espinhos agrestes, aspirando a plenos pulmões os vapores sulfurosos das crateras, enfrentando a fúria das feras, a astúcia da serpente e a fraqueza da Mulher, que a Dor e o Perigo se tornaram uma realidade. Desde aí, acompanhando a gigantesca cavalgada dos séculos até aos dias tumultuosos da revolução industrial processada no século XVIII nunca o Perigo deixou de acompanhar o Homem. E como se ainda não fosse suficiente surgem as descobertas da máquina a vapor, do motor de explosão, dos meios criadores de novas e poderosíssimas formas de energia, a exploração de novas matérias-primas e com todo esse progresso o Perigo crescendo também de maneira constante e progressiva.

Este avanço vertiginoso da técnica e da industrialização deram assim uma nova feição ao trabalho, culminando no sistema económico-social moderno com todas as suas vantagens mas também com os seus muitos inconvenientes.

«O Trabalho industrial representa uma série de esforços intelectuais, psico-sensoriais e físicos, e, nas condições contemporâneas em que é executado, pode, pela insalubridade dos locais, pela agressão quotidiana de máquinas e ferramentas perigosas, pela acção de noxas profissionais, pela fadiga física e nervosa, pela monotonia do trabalho em série e por outros motivos, constituir perigo e causar dano à saúde do trabalhador.» (1).

Desde tempos remotos que se tem reconhecido e estudado o efeito do trabalho e a influência da profissão na saúde do trabalhador, mas só em 1700 é que, com o estudo de RAMAZZINI sobre as profissões e as doenças com elas relacionadas, se concluiu que estas estão essencialmente ligadas com a nocividade dos materiais utilizados, com as más condições higiénicas dos locais de trabalho e com a fadiga.

O caso começou para RAMAZZINI ao verificar a existência nas ruas da sua terra de vários operários cegos.

A sua curiosidade e o desejo de ajudar o seu semelhante fizeram-no indagar a causa daquela cegueira tão frequente e assim veio a verificar que aqueles homens haviam estado encarregados da limpeza dos esgotos da cidade, serviço de que se desempenhavam sem qualquer protecção. Passando largas horas naquele ambiente sóturo, respirando aquele ar impuro, recebiam no rosto, e o pior, inalavam todos os gases deletérios que se desprendiam das cloacas e que viriam a ser a origem da sua cegueira. Como homem inteligente e amante de saber RAMAZZINI fez outros estudos sobre casos que lhe pareceram análogos como o das «cólicas dos pintores» que veio a verificar serem devidas ao uso descuidado de tintas de alvaiade e assim verificou a existência de uma intoxicação pelo chumbo, o Saturnismo.

RAMAZZINI foi assim não só o primeiro a interessar-se pelo problema que ele próprio definiu de DOENÇAS PROFISSIONAIS mas também o primeiro a saber ver nele as relações de causa-efeito.

Doenças Profissionais, são assim, aquelas a que estão sujeitos os operários de determinada indústria, como consequência de uma longa acção de influências nocivas particulares a essa indústria. Por vezes o efeito nocivo vem a manifestar-se muito tarde e, em certos casos, mesmo quando a profissão foi exercida por pouco tempo.

Os efeitos das doenças profissionais são em geral muito malignos. A acção nociva dos seus agentes exerce-se por forma traiçoeira pois opera lentamente criando em todos nós a convicção de que os perigos são apenas teóricos ou exageros de alguns mais susceptíveis.

Em Portugal, pois aqui mais do que em outro lado nos interessa o estudo do problema, o primeiro diploma em que poderemos encontrar preocupações de segurança no trabalho, é um Regulamento de Minas e Pedreiras de 1850, pois desde D. Dinis a D. José I as disposições ordenadoras ou regulamentares visavam apenas medidas de aperfeiçoamento do trabalho que não são pròpriamente medidas de segurança.

Aquele preceito regulamentar seguiu-se, na ordem cronológica, uma disposição legal de 1856 sobre os estabelecimentos insalúbres, incómodos, perigosos ou tóxicos, estabelecendo medidas referentes mais à localização desses estabelecimentos para segurança e bem-estar do povo circunvizinho do que pròpriamente à segurança dos trabalhadores, e é apenas por alturas de 1918 que surgem disposições de prevenção e segurança com o sentido que a expressão hoje tem: meios profiláticos dos acidentes de trabalho e das doenças profissionais.

O decreto 4351 de Maio de 1918 condensou as normas dispersas sobre a segurança nos estabelecimentos com matérias perigosas e tóxicas e as destinadas a garantir a salubridade dos locais de trabalho e a higiene dos trabalhadores e, ainda, a comodidade e segurança pública, e prevenindo, até certo ponto, os desastres e as doenças profissionais.

As normas de segurança para todas as indústrias, em geral, constam do decreto regulamentar 8364 de 23 de Agosto de 1922, que é um diploma básico na matéria, completado pelos artigos 19 e 20 do decreto-lei 37 245 de 27 de Dezembro de 1948 e decretos-lei 43 189 de 28 de Setembro de 1960 e 44 060 de 21 de Novembro de 1961.

Este decreto 8364, regulamentador do 4351, é um instrumento completo e minucioso que honra os conhecimentos do legislador de então, pois a quase cinquenta anos de distância mantém a sua actualidade. São por ele exigidas das explorações industriais as condições indispensáveis para garantir a salubridade dos locais de trabalho, a higiene e segurança dos operários e a comodidade, higiene e segurança públicas.

A lei n.º 1942 de 27 de Julho de 1936 fixou pela primeira vez no nosso país o quadro das doenças profissionais e das modalidades industriais a que poderão ser atribuídas. Poderemos resumi-las assim:

- a) Intoxicação pelo chumbo, suas ligas e compostos com as consequências directas desta intoxicação e vulgar nos tratamentos de minérios contendo chumbo, incluindo as cinzas plúmbeas do zinco, fusão de zinco usado e chumbo em lingotes, fabrico de objectos de chumbo fundido ou suas ligas, indústrias tipográficas, fabrico de compostos de chumbo, preparação e emprego de tintas contendo corantes de chumbo ou esmaltes do mesmo tipo.
- b) Intoxicação pelo mercúrio, suas amálgamas e compostos e consequências directas desta intoxicação podendo ocorrer com o fabrico e manuseio de compostos de mercúrio, fabrico de aparelhos de medida e laboratoriais, douragem a fogo, fabrico de lâmpadas de incandescência em que se usam bombas de alto vácuo por mercúrio, fabrico de escovas de polimento de mercúrio, etc.
- c) Intoxicação pela acção de corantes e dissolventes nocivos incluindo-se nos primeiros os cromatos e bicromatos alcalinos e nos segundos o benzeno, dicloroetano, tricloroetileno, sulfureto de carbono e os usados nas tintas celulósicas.
- d) Intoxicação pela acção de poeiras, gazes e vapores industriais como, por exemplo, nas indústrias mineiras, fabrico de cimento, superfosfatos, adubos vários, polimento de vidro, fabrico de ácido sulfúrico, fornalhas e fornos de cal, indústrias de fermentação e todas as indústrias que produzam poeiras contendo carvão, arsénio, sílica, silicatos

ou tabaco e aquelas em que os operários estejam em contacto habitual com gazes ou vapores tóxicos como gases de baterias, de motores de combustão, de máquinas frigoríficas, óxido de carbono, anidrido carbónico, amoníaco, anidrido sulfuroso, ácido fluorídrico, gasolina, vapores clorados ou nitrosos, etc.

- e) Intoxicação pela acção dos raios x ou substâncias radioactivas como a extracção de elementos radioactivos de minerais, investigação sobre substâncias radioactivas e raios x, nos laboratórios, aplicação destes agentes nos gabinetes médicos e dentários, casas de saúde, institutos anti-cancerosos, etc.
- f) Infecção carbunculosa abrangendo os operários que podem vir a lidar com animais carbunculosos como os que manipulam despojos de animais e os que executam cargas e descargas de mercadorias.
- g) Dermatose profissionais que podem surgir nas indústrias cujos operários se encontram habitualmente expostos à acção de agentes físicos (calor, frio, radiações solares, eléctricas e radioactivas) como ferreiros, fundidores, cozinheiros, vidreiros, os que trabalham ao ar livre, com raios x, etc. E ainda os operários que habitualmente lidam com ácidos minerais e álcalis, cloro e derivados, fluor e derivados, cromo e derivados, alcatrão e outras substâncias corrosivas ou irritantes das muitas que se utilizam nas indústrias e laboratórios.

Além de todas estas citações referentes à lei portuguesa 1942 convém referir que em certos países são ainda mencionadas expressamente na legislação as indústrias de arsénico e suas combinações, fósforo, fosforetos, cloretos de fósforo, hidrogénio fosforado e anidrido fosfórico, fabrico de sulfureto de carbono, as indústrias dos sais de níquel, fusão de zinco, trabalho das suas ligas e trabalhos de galvanização, indústrias do fluor e dos fluossilicatos alcalinos, indústrias do benzeno e seus homólogos, tolueno, xileno, etc., os seus derivados halogenados, nitrados e aminados principalmente clorobenzenos, nitrobenzenos, dinitro e trinitrofenóis, dinitro e trinitrotolueno, anilina e seus derivados, parafenilenodiamina e cloro-naftalenos. Essas relações citam em alguns casos concretos mais os seguintes gases e vapores irritantes, asfixiantes, cáusticos ou tóxicos: fosgénio, vapores de bromo, vapores amoniacais, ácido cianídrico, pinturas e vernizes celulósicos e outros de secagem rápida, alcatrões, betumes, asfalto, parafinas, óleos minerais e outros produtos irritantes ou cancerígenos e há ainda recomendações sobre o trabalho com madeiras exóticas irritantes e outras referentes a indústrias em que se trabalha com matérias de origem animal susceptíveis de transmitir o tétano, o mormo, etc.

Após esta demorada citação legislativa que teve de ser forçosamente limitada e omissa por exigências de espaço, algo creio termos encontrado de útil. Assim pudemos ver que em muitas destas situações, legalmente consideradas de susceptíveis de levarem a doenças profissionais, se pode vir a encontrar o Farmacêutico, sujeito aos mesmos riscos, e com a agravante de não se poder invocar para o seu descuido a desculpa da ignorância. Urge que o Farmacêutico que lida diariamente com tóxicos, alguns deles perigosíssimos, seja alertado para que não caia em inconcebíveis, e potencialmente mortais, distrações.

Não queremos, no entanto, terminar estas primeiras palavras sem chamarmos a atenção para algo que, além de legislar, se tem feito entre nós. E neste campo temos que tecer todos os elogios ao Grémio dos Seguradores pelas várias iniciativas de real valor que se lhe devem e que culminaram com a fundação, em 1957, do Centro de Prevenção de Acidentes de Trabalho e Doenças Profissionais o qual tem desenvolvido uma actividade digna dos maiores encómios.

Já muito recentemente foi criado o primeiro órgão oficial para o estudo dos problemas de Segurança no Trabalho e da Medicina das Doenças Profissionais, o

Gabinete de Higiene e Segurança do Trabalho, dependente do Ministério das Corporações e é ainda muito mais recente a instituição obrigatória de uma verdadeira Medicina do Trabalho.

No dia em que toda a legislação se cumprir poderemos dizer que será desprezível o número de acidentados do trabalho e de condenados à morte pelas doenças profissionais.

Os Agentes Tóxicos e suas vias de absorção

Certamente que haverá certo espanto por se apresentar um capítulo de agentes tóxicos num trabalho não destinado a estudos de Toxicologia mas o certo é que se nos debruçarmos atentamente sobre a definição que para os tóxicos deu LITTRÉ veremos neles os agentes activos que podem, quantas vezes, originar uma Doença Profissional.

Pois segundo LITTRÉ, *venenos* ou *tóxicos* são determinadas substâncias que, uma vez introduzidas no organismo animal, quer por absorção cutânea, quer pela respiração ou pelas vias digestivas, agem de forma prejudicial para os tecidos do organismo podendo comprometer a vida ou determinar rapidamente a morte.

Claro que, num estudo sobre Doenças Profissionais, nos interessam particularmente aquelas intoxicações sofridas pelos trabalhadores, resultantes do íntimo contacto estabelecido entre o homem e os produtos por ele fabricados ou utilizados. Estas intoxicações, chamadas profissionais, ultrapassam de longe, em importância, todos os outros grupos de intoxicações normalmente considerados (judiciais, criminosas, acidentais ou mesmo de guerra), e aumentam ainda, dia a dia, de repercussão, acompanhando de perto a época de valorização industrial em que nos encontramos actualmente todos empenhados. Na realidade, o emprego constante de novas técnicas e novos produtos, indispensáveis mas nocivos, deu origem a uma Patologia toda especial, acrescentando ao saturnismo e hidrargirismo doutros tempos, as doenças do benzeno, do tetracloreto de carbono, do tricloroetileno, do fluor, do manganésio e tantas outras.

Fácilmente se admite não nos podermos referir com o pormenor necessário a esta pléiade de doenças, limitados como estamos por condicionalismos de espaço e tempo. Procuraremos, portanto, dar apenas algumas noções gerais que poderão constituir ponto de partida para estudos mais desenvolvidos e orientados no campo da Segurança no Trabalho do Farmacêutico.

«Certamente que entre todas as actividades ligadas ao trabalho industrial, se podem colocar as indústrias químicas como as de maior grau de insalubridade e risco.» (1).

E não será de admirar que as Companhias Seguradoras ao elaborarem uma apólice de Seguro de Vida a um químico a onerem de taxas suplementares de risco, pois elas bem sabem aquilo que nós, por vezes, pretendemos desconhecer: o perigo a que estamos sujeitos.

É, no recôndito da sua oficina, na Secção de Comprimidos ou Pós da Indústria Farmacêutica, no laboratório de análises da Fábrica de plásticos, de tintas ou de tecidos, ou no seio de grande complexo industrial químico, quando não já mesmo nos laboratórios da sua Faculdade, que o Farmacêutico se vai encontrar diariamente, frente a frente, com esses inimigos permanentes que tem de conhecer, para evitar e combater, como bom oficial que deve ser do seu officio.

Poderíamos falar dos agentes tóxicos classificando-os pelas suas propriedades químicas, pelas suas acções tóxicas, pelas doenças provocadas ou ainda de outras maneiras, no entanto escolhemos uma que é talvez a mais sugestiva e a que nos dá a mais perfeita noção do perigo latente em cada um deles. Classificámo-los pelas vias de absorção.

Assim, a maior parte dos tóxicos penetram no organismo pelas vias:

- Cutânea
- Digestiva, e
- Respiratória,

mas porque temos de admitir a concomitância de vias consideraremos ainda a via:

- Mista.

1. VIA CUTÂNEA

A pele é fina e frágil, mas está protegida por um revestimento lipo-ácido, quer dizer, ao mesmo tempo gorduroso e ligeiramente ácido, segregado pelas suas glândulas. Certos produtos podem atravessá-la por dissolução das gorduras, outros podem feri-la por dissecação, desengorduramento, alcalinização, alastrando rasgões, ou roturas sob a forma de feridas. Por estas feridas os agressores penetram rapidamente, não só os tóxicos, mas ainda os agentes infecciosos de natureza bacteriana.

Segundo FREMONT (6) dá-se a *Penetração curta* quando a ferida é estritamente localizada em camadas superficiais e médias da pele, que não constitui, propriamente falando uma intoxicação, pois se comporta de uma forma bem diferente não deixando, no entanto, de ser uma doença profissional. São estas dermatoses, que originam numerosos problemas, às vezes difíceis de resolver. Com efeito, a supressão do produto que as provocara não comporta sempre a cura da doença; esta pode persistir evoluindo de diversas maneiras por sua própria conta, particularmente a infecção surgida sobre uma ferida ou a formação de eczemas a partir de lesões cutâneas. E segundo o mesmo autor será uma *Penetração longa* aquela que fazendo penetrar o produto tóxico através da pele por via capilar, em primeiro lugar, e sanguínea, seguidamente, até aos órgãos profundos, provoca a este nível uma doença profissional: esta é então uma verdadeira intoxicação. Frequentemente estas lesões de penetração longa são associadas às lesões devidas à acção do produto sobre a própria pele, por penetração curta; por outro lado, o produto tóxico penetra muitas vezes também por outras vias, principalmente a respiratória, como mais adiante veremos.

A absorção através da pele ocorre normalmente com alguns líquidos, especialmente os de baixa volatilidade. Fenol, cresol, nitrobenzeno e anilina são líquidos que apresentam um igual ou mesmo pior perigo de absorção através da pele do que por inalação. Assim certos líquidos e vapores têm mostrado passar através da pele em tal grau que as máscaras utilizadas para impedir a penetração pela via respiratória não dão a protecção que só delas se esperava. O ácido cianídrico, por exemplo, absorve-se bem demais através de uma pele normal.

Estando já razoavelmente difundido no campo farmacêutico o uso do óxido de etileno como agente esterilizador não podemos deixar de chamar a atenção para o facto de que vestígios deste composto retidos em luvas de borracha e rolhas para frascos de antibióticos e outros artigos assim esterilizados têm causado graves dermatites (7). Assim como surgem graves dermatites entre os que manuseiam dissolventes orgânicos que lhes desengorduram a epiderme que assim perde as suas propriedades protectoras.

Convém ainda chamar a atenção, por serem bastante vulgares, para os casos de alergias a muitos dos princípios activos utilizados nas especialidades farmacêuticas o que leva a uma indispensável selecção do pessoal que com eles trabalhe.

2. VIA DIGESTIVA

A ingestão de substâncias tóxicas tem escasso interesse nas intoxicações industriais e particularmente nas ocorridas com o Farmacêutico e pode dar-se juntamente com a alimentação nos locais de trabalho onde a higiene é descuidada e os trabalhadores se não preocupam com o seu asseio pessoal,

Desde que os alimentos sigam normalmente a via digestiva os produtos da digestão, tendo atravessado a mucosa intestinal, atingem, através do sistema venoso porta-hepático, o fígado, que constitui um filtro indispensável. Os produtos de excreção, tanto resultantes dos alimentos, como do próprio organismo, que circulam no sangue, são em seguida filtrados pelos rins, encarregados de eliminá-los.

Quando um produto tóxico é absorvido pela via digestiva segue o mesmo caminho que os alimentos. O fígado, pela sua função anti-tóxica, que é uma das essenciais, tenta eliminá-lo ou neutralizá-lo. Consegue-o em parte, não sem prejuízo; mas ele consegue cada vez menos impedir a passagem do tóxico através do tecido hepático. Uma parte de tóxico não neutralizado transpõe este obstáculo e alcança o resto do organismo onde vai atingir um ou outro órgão sensível à sua acção. É normalmente eliminado pelo rim que também lhe sofre as consequências. Então o dano causado ao parênquima renal não permite mais a este órgão eliminar as quantidades normais dos habituais produtos de excreção do organismo (ureia, por exemplo). Chega um momento em que a doença aparece, não só pela presença do produto tóxico fixado sobre diversos órgãos mas também pela presença, em quantidade anormal, de produtos tóxicos de excreção normal do organismo. Produz-se então uma dupla sintomatologia, uma tipicamente tóxica e outro com aspectos de doença ordinária da qual por vezes não é possível atinar com a causa pela superabundância de dados para o diagnóstico.

Como exemplo, e bom, citamos o Saturnismo, doença profissional devida ao chumbo. A absorção e fixação de chumbo em diversos órgãos e tecidos ocasiona, às vezes, demoras na circulação provocando acidentes agudos. Mas habitualmente, a sintomatologia é essencialmente nervosa e sanguínea por ataque a estes órgãos, e depois geral, podendo ir até à perda total, em consequência da considerável elevação do teor de ureia sanguínea. Assim o saturnismo pode manifestar-se por cólicas, reumatismo, paralisia dos extensores e outras paralisias, nefrites, acidentes cardio-vasculares, gota, anemia, meningo-encefalite, aneurose, etc.

Não são só os operários das minas de galena e os das fundições de chumbo os mais susceptíveis de contraírem Saturnismo mas também muitos outros como canalizadores, os que fabricam ou lidam com tintas de impressão, os próprios tipógrafos, compositores e linotipistas, os carpinteiros, com o seu mau hábito de segurarem os pregos na boca, os que trabalham com corantes e tintas à base de chumbo, os pintores e soldadores, os polidores de metais, os empregados das fábricas de conservas, os das indústrias de plásticos e borracha, etc.

Claro que para um Farmacêutico, embora com menos frequência, também poderá haver intoxicações por via digestiva, caso não forem tomados os devidos cuidados. O pipetar de quaisquer soluções quando frequentemente executado deve ser precedido de averiguação das características tóxicas das mesmas porque para esse fim existem bombas adequadas que permitem fazê-lo com completa isenção de perigo. E não se admite já que o Farmacêutico que manipula com tóxicos potentíssimos possa ter a veledade de descuidar a sua higiene pelo que deverão ser raros os casos de doenças profissionais adquiridas por esta via.

3. VIA RESPIRATÓRIA

Os produtos tóxicos, voláteis ou pulverulentos inalados, podem, em grande parte, parar nas vias respiratórias superiores: nariz, boca, garganta, laringe, traqueia e brônquios superiores, provocando em numerosos casos uma certa irri-

tação. São regeitados pelas mucosidades nasais ou bronquiais, mas uma parte penetra até aos alvéolos pulmonares e passa à circulação sanguínea tão rica a este nível.

São relativamente em muito pequeno número os produtos químicos que se absorvem através do tegumento cutâneo e mais raros ainda os que entram pelo aparelho digestivo, como já vimos, mas o mesmo não poderemos dizer dos que penetram pela via respiratória. Na grande maioria dos casos de doenças profissionais a entrada faz-se por inalação, razão que nos levou, como já atrás dissemos, a empreender um estudo mais detalhado dos tóxicos que se absorvem por esta via. É, para nós, Farmacêuticos, o grupo de tóxicos que mais nos interessa considerar pela frequência inusitada com que com eles lidamos.

Os factores determinantes destas doenças profissionais podem encontrar-se em duas formas características:

- Poeiras
- Fumos, gases e vapores.

É a partir desta sub-divisão, eminentemente empírica, para não dizer mesmo, grosseira, que abordaremos os tóxicos por via respiratória. E dizemo-la grosseira pois que substâncias há que se podem apresentar sob uma ou outra das duas formas consoante até as diferentes circunstâncias em que serão manipuladas.

3.1 POEIRAS

Os produtos pulverizados mais finos ($< 5 \mu$) que sòzinhos tenham conseguido chegar ao nível pulmonar são aí objecto de uma tentativa de digestão por células especiais do revestimento pulmonar (fagócitos) chamadas, neste caso particular, *células de poeiras*. Mas, quando se trata de certas poeiras tóxicas a célula acaba por não poder lutar mais e é levada com o seu conteúdo até aos gânglios linfáticos onde se formam então aglomerações visíveis na radioscopia sob a forma de finas granulações. A confluência destas granulações provoca um aspecto muito particular: o dos nódulos do pulmão chamados, respectivamente, nódulos silicóticos e pulmão silicótico, por os casos provocados por inalação de poeiras de sílica serem os mais numerosos e mais bem estudados. Neste estado da doença a impossibilidade do funcionamento normal do pulmão começa a provocar ao mesmo tempo uma sufocação, uma diminuição da capacidade respiratória e uma ressonância sobre o coração que em alguns meses ou anos podem levar à morte.

As poeiras inertes não têm toda a grande acção sobre os pulmões apesar da sua evidência radiológica, nem conduzem todas as complicações cardíacas de importância clínica, excepção feita, como já referimos, às que contêm um óxido de alumínio hidratado ou pequenas quantidades de sílica ou as poeiras de sílica nas suas várias formas, entre outras, a sílica livre cristalina, bastante vulgar nas bancas de corte de ampolas, o quartzo, o silicato de magnésio hidratado (asbestos), a cristobalite (das terras de diatomáceas) e alguns silicatos como o talco, caulino, feldspatos, etc., produtos que alguns deles são por vezes trabalhados nas nossas indústrias farmacêuticas em apreciáveis quantidades.

Mas poeiras há, não inertes, como as que normalmente constituem os princípios activos dos medicamentos o que leva a verificarem-se, por vezes, casos de midríase atropínica, euforia anfetamínica ou poliúria induzida em manipuladores das secções de Pós ou Comprimidos.

E não será então a inalação de algumas destas poeiras um verdadeiro perigo?

3.2 FUMOS, GASES E VAPORES

Este conjunto de substâncias pode originar fenómenos tóxicos pela sua acção irritante sobre os tecidos do aparelho respiratório, que dependem da concentração, da solubilidade nos líquidos tissulares, da duração da absorção e, como em todas as situações tóxicas, de factores individuais de susceptibilidade.

A irritação inicial origina tosse e constrição dos brônquios, com dilatação dos capilares e exsudação serosa, segue-se anoxia e consequente taquicardia e correntemente aumento da pressão arterial. Se a irritação se mantém aparecem progressivas alterações das estruturas que irrigam os pulmões. Não só o edema pulmonar em aumento constante perturba as trocas gasosas, como a própria transudação leva a uma baixa do volume sanguíneo com aumento de viscosidade acabando por sobrevir a morte por falência aguda do coração. Vários gases irritantes exercem ainda depressão no sistema nervoso central, como adiante veremos, e podem inibir o centro da tosse o que mais grave se torna ainda pela impossibilidade de expulsão de secreções. Entre os mais conhecidos tóxicos pulmonares citam-se amónia, formol, ácido clorídrico fumante, ácido azótico, etc.

Quando se trata de produtos voláteis, estes atravessam a parede dos alvéolos pulmonares e passam para a circulação indo directamente aos mais importantes órgãos: fígado, rim, cérebro, medula óssea ou, ainda mais facilmente, aos glóbulos sanguíneos.

Nesta categoria de gases, vapores e fumos se encontram não só a maior parte das substâncias de que lançamos mão no nosso trabalho quotidiano mas também as mais perigosas de todas elas e isto aliado ao facto de ser esta a mais vulnerável das vias de absorção é que nos levou a fazermos deste o mais desenvolvido de todos os assuntos focados no presente trabalho.

Para isso nos socorremos de um interessante estudo intitulado Intoxicação por Gases, de PORTELA GOMES^(*) de que tomámos as linhas gerais e a classificação dos agentes tóxicos.

3.2.1. Irritantes

que se distinguem em:

3.2.2.1. Lacrimogénios

São gases que actuam rapidamente sobre a mucosa conjuntival de tal modo que provocam violenta irritação sobre os olhos e fossas nasais obrigando o indivíduo a afastar-se dos locais de trabalho. Entre estes destacam-se o ácido acrílico, os acrilatos e a acroleína, sendo para esta a concentração máxima tolerada a de 0,5 p.p.m. (a) no ar.

3.2.1.2. Irritantes das vias aéreas superiores

Produtos menos electivamente lacrimogénios que os anteriores pois irritam também a laringe, faringe e grossos brônquios podendo até originar alterações pulmonares. Apresentamos seguidamente um quadro dos mais importantes destes gases por ordem crescente das concentrações máximas toleradas, em p.p.m. no ar.

(*) Designaremos abreviadamente por p.p.m. o número de partes por milhão do tóxico considerado.

<i>Gás ou vapor</i>	<i>Concentração máxima tolerada (p.p.m.)</i>
Formol	5
Anidrido acético	5
Anidrido sulfuroso	10
Óxido de etileno	50
Amoníaco	100
Dioxano	100
Estireno	200
Butadieno	1000

3.2.1.3. Irritantes dos pulmões

Aqueles que além das acções já apontadas para os anteriores atacam ainda os pulmões. Na maioria dos casos a primeira manifestação da lesão pulmonar verifica-se depois de um período de latência que pode induzir em erro sobre o real perigo do acidente. Só depois de algumas horas, às vezes um dia ou dois, é que se manifestam os sinais de edema pulmonar.

Como no caso anterior apresentamos um quadro representativo das substâncias deste grupo ordenadas pelas suas concentrações máximas toleradas no ar, expressas em p.p.m. e por ordem crescente.

<i>Gás ou vapor</i>	<i>Concentração máxima tolerada em p.p.m.</i>
Ozono	0,1
Fluor	0,5
Tricloreto de fósforo	0,5
Bromo	1
Cloro	1
Fosgénio	1
Ácido fluorídrico	3
Ácido clorídrico	5
Vapores nitrosos	5

3.2.1.4. Asmogénios

Como o próprio nome indica são substâncias que provocam a asma. Nestas temos a considerar principalmente a cloridrina etilénica cuja concentração máxima tolerada é de 5 p.p.m.

3.2.2. Narcóticos

Entre as substâncias que podem exercer acção irritante sobre as mucosas há algumas que também são dotadas de propriedades narcóticas, entendendo-se como tal as das substâncias que exercendo influência sobre os centros nervosos determinam a princípio uma excitação com euforia, exaltação psíquica, acentuação dos reflexos tendinosos e insónia entrando depois numa fase de depressão seguida de inconsciência e coma.

Gás ou vapor	Concentração máxima tolerada em p.p.m.
Benzeno	25
Butanol	100
Tetracloroetileno	100
Dicloroetano	100
Clorofórmio	100
Metanol	200
Acetato de amilo	200
Tricloroetileno	200
Tolueno	200
Xileno	200
Etilbenzeno	200
Propanol	400
Gasolina	500
Monoclorometano	500
Etanol.	1000
Acetona	1000
Cloreto de etilo	1000

3.2.3. Asfixiantes

3.2.3.1. Asfixiantes simples

São os que substituem o oxigénio na atmosfera impedindo a inalação de uma quantidade de oxigénio suficiente para o normal funcionamento do organismo.

Para explicar esta acção, sendo o gás farmacologicamente inerte, deve existir na atmosfera uma concentração muito elevada substituindo pelo menos $\frac{1}{2}$ da atmosfera respirável. São deste tipo o azoto, anidrido carbónico e metano sendo a concentração máxima admitida de 5000 p.p.m.

3.2.3.2. Asfixiantes tóxicos

Por bloqueio da hemoglobina — Assim o óxido de carbono, cuja concentração máxima admitida é de 100 p.p.m. actua como asfixiante porque, ligando-se à hemoglobina impede que o oxigénio se fixe nesta e chegue aos tecidos. Convém realçar que a

afinidade da hemoglobina para o óxido de carbono é cerca de 300 vezes superior à sua afinidade para o oxigénio. Também pertencem a este grupo a anilina, a talnidina (concentração máxima de 5 p.p.m.) e o nitrito de amilo porque libertam no sangue iminoquinona que é substância fortemente methemoglobinizante.

Por bloqueio dos enzimas respiratórios — O protótipo destes é o ácido cianídrico (10 p.p.m.) que inibe a citocromoxidase, enzima que activa o oxigénio ao nível da célula.

3.2.4. Tóxicos do sangue

Tóxicos hemolíticos

São gases que determinam anemias agudas que normalmente acarretam problemas renais e deles destacamos a arsina (0,05 p.p.m.), o nitrobenzeno (1 p.p.m.) e o fenol (5 p.p.m.).

3.2.4.2. Tóxicos inibidores da medula que actuam sobre esta impedindo a normal hematopoiese. A anemia provocada é reversível, durante um certo tempo, mas atingida a intoxicação torna-se irreversível pela impossibilidade de regeneração de hemácias. O principal agente tóxico deste grupo é o Benzeno, tolerável até 25 p.p.m.

3.2.5. Tóxicos hepato-renais

Os derivados do cloro e do fenol como o tetracloreto (5 p.p.m.) e o tetracloreto de carbono (25 p.p.m.), o fenol e os seus derivados são os principais deste grupo cuja acção, ainda não completamente elucidada, se manifesta por excessiva deposição lipídica ao nível do fígado.

3.2.6. Tóxicos do sistema nervoso

3.2.6.1. Tóxicos de acção predominantemente bulbar em que se inclui fundamentalmente o anidrido sulfuroso (20 p.p.m.). Já em fracas concentrações provoca irritação nas mucosas conjuntivas e das vias aéreas superiores, mas em concentrações maiores irrita os brônquios e o tecido pulmonar e em fortes concentrações actua então como tóxico do sistema nervoso paralisando os centros da respiração e causando a morte rapidamente.

3.2.6.2. Tóxicos de acção predominantemente cerebral de que é exemplo típico o sulfureto de carbono. As manifestações da intoxicação aguda são análogas às do anidrido sulfuroso mas é menos irritante e mais narcótico que este.

3.2.6.3. Tóxicos de acção global no sistema nervoso

Deste grupo destacam-se o metanol (200 p.p.m.) dotado de propriedades irritantes sobre as mucosas expostas e particularmente agressivo para o nervo óptico podendo levar à cegueira, e o brometo de metilo (20 p.p.m.) especialmente temido porque além da acção que exerce sobre o sistema nervoso ataca também

os rins e o fígado e em grandes concentrações ataca directamente o pulmão. Como consequência da exposição em ambientes com menores concentrações a acção lesiva é complexa: alterações de visão, do ouvido e do equilíbrio. Quando os centros nervosos são atacados observam-se convulsões, tremores, incoordenação de movimentos e por vezes até paralisias.

3.2.7. Outros gases e vapores tóxicos

Nitroglicerina que actua sobre os vasos provocando a sua dilatação por mecanismo ainda não esclarecido. Por vezes, em casos de exposição habitual, a morte sobrevem cerca de 40 horas depois do abandono do trabalho. Por vezes, como sinal de intoxicação, descrevem-se dores de cabeça e náuseas.

Ácido nítrico — Como FAWCETT⁽⁵⁾ chama a atenção, os vapores nitrosos, como os que se libertam numa destruição de matéria orgânica pelo ácido azótico são altamente tóxicos e o autor cita o caso de que o simples facto de pôr serradura sobre ácido nítrico que, por exemplo, se haja entornado, pode dar origem a fumos, que embora não tendo um cheiro particularmente desagradável são extraordinariamente agressivos para os alvéolos pulmonares e algum tempo após a exposição a estes vapores deletéreos pode sobrevir um edema pulmonar de resultados, por vezes, fatais.

Hipoclorito de cálcio — O mesmo autor cita ainda este interessante caso: o papel em que se tinha pesado hipoclorito de cálcio foi lançado no recipiente de despejos. Passados minutos alguém despejou aí um resto de metilcarbinol e o resultado foi um pequeno fogacho com libertação de fumos. O facto foi investigado e chegou-se à conclusão de que as duas substâncias postas em contacto reagem espontaneamente em cerca de cinco minutos com libertação de grande quantidade de energia gerando fogo e fumos irritantes de efeitos altamente tóxicos. E experimentando outras substâncias verificaram que também a glicerina e o fenol reagem violentamente com o hipoclorito de cálcio o que ainda é mais interessante quanto é comum considerar-se este sal como um oxidante bastante fraco. O autor chama ainda a atenção para o facto de os fumos originados pela reacção fenol-hipoclorito serem também bastante tóxicos por conterem clorofenol.

Um outro trabalho de interesse é o de SCHRENK⁽¹¹⁾ em que este investigador afirma: «os perigos que podem surgir ao lidar-se com um determinado composto químico ou material nas condições normais são relativamente reduzidos; contudo, se se utilizar a mesma substância ou material em condições mais drásticas, por exemplo, altas temperaturas, o resultado pode ser perigoso devido aos produtos de composição. E a seguir o autor apresenta diversos casos de produtos de uso corrente como lubrificantes, plásticos, etc., que em determinadas condições se tornam elevadamente tóxicos, por si ou pelos seus produtos de decomposição.

Reveladores para cromatografia — Perigoso é também para o analista o revelar um cromatograma sem os devidos cuidados expondo-se à inalação das nuvens que se formam à saída e ao redor do pulverizador, em proporções às vezes consideráveis, e constituídas por solventes e reagentes em pequenas partículas mas quantas vezes de grande poder tóxico.

3.2.8. Alergenos

Sendo a via respiratória a via de absorção mais responsável pelas doenças profissionais tem-nos merecido por isso uma atenção muito especial e não queremos deixar de abordar o problema das alergias adquiridas por esta via. Segundo DAMAS MORA (*) *alergia* é uma resposta orgânica, individual, caracterizada pela anormalidade reaccional a um estímulo normal, isto é, uma reacção diferente do organismo. Essa reacção pode dar-se em relação a objectos, substâncias químicas, vapores, luz, diferenças bruscas de temperatura, cheiros, poeiras, meio ambiente e até microorganismos e um dado alergeno pode determinar diversas reacções consoante as espécies animais. No homem, e particularmente as reacções alérgicas de natureza cardiovascular, sem dúvida as mais perigosas, foram admiravelmente sintetizadas por ADELINO PALESCA (**) como resultantes de três componentes principais:

- *Componente periférico* que consiste na dilatação de pequenos vasos e aumento da permeabilidade capilar de que resulta a estase periférica com escassez de retorno venoso, queda da pressão arterial e diminuição da actividade cardíaca.
- *Componente pulmonar* que é de excepcional importância para todos aqueles que têm já uma sensibilidade especial do aparelho respiratório no sentido de uma asma brônquica, mas que, no entanto, consiste basicamente numa constricção dos brônquios e bronquíolos.
- *Componente cardíaco* caracterizado por dor anginosa e um estado semelhante ao de choque, que ao electrocardiograma apresenta características de insuficiência coronária ainda mais alarmante pelo estado de asfixia do miocárdio. O efeito cardíaco de uma reacção do tipo alérgico depende sobretudo do estado do miocárdio e vasos coronários podendo até redundar num enfarte clássico.

4. VIA MISTA

Ao lado das três principais vias de absorção de que já falámos isoladamente vamos ainda abordar o caso das intoxicações utilizando simultaneamente várias vias de penetração.

Estão nesta classificação incluídas as *radiações ionisantes* que provocam contaminações externas (pele) e internas (pulmões e via digestiva) e que levam a uma excreção urinária aumentando ainda mais a irritação e contaminação ao ser atingido o parênquima renal.

São de considerar aqui também todas as doenças profissionais que tocam de perto os órgãos dos sentidos onde a lesão intervem quer por contacto e choque (caso da surdez profissional por ondas sonoras percutindo o tímpano) quer por travessia dum meio óptico inapto para receber certas ondas (o caso das cataratas devidas ao infravermelho ou a perda da acuidade visual pelos ultravioletas). E falando de ultravioletas lembramo-nos das câmaras assépticas onde se trabalham antibióticos, pensos, implantes, etc., e daqueles que têm que estar sujeitos aos efeitos dessas radiações pois além da vista também a pele é directamente afectada por elas.

E poderemos incluir aqui certamente, ainda as doenças profissionais ao nível psicológico e psicossomático que tão bem sintetizou BARREIROS E SANTOS (**) desta maneira: «o sentimento de inadaptação a determinada tarefa, as preocupações quanto ao futuro, o receio de um superior despótico levam-nos a deparar com estados de fadiga crónica de «tipo operacional», verdadeira greve involuntária de

braços caídos, que resulta da acumulação de esforços físicos violentos com uma elevada tensão anímica e daí a hipotonia muscular em grande parte responsável pelo «síndrome doloroso do ombro e da mão», com perda subconsciente de entusiasmo pelo trabalho. Como expressão somática de origem psíquica recordemos a úlcera gastro duodenal e a trombose coronária, sobretudo nos elementos com maior diferenciação».

Creemos ter dado uma ideia, embora pálida, dos agentes tóxicos responsáveis por certas doenças profissionais que mais importam à classe farmacêutica.

Talvez tenhamos sido exageradamente longos, mas não poderíamos tê-lo sido menos.

SEGUNDA PARTE

PREVENÇÃO DAS DOENÇAS PROFISSIONAIS

Vimos já, e não deve ter sido espanto para ninguém, o perigo em que sempre nos encontramos na presença de agressores de tal jaez, pelo que tudo o que se possa fazer para preservar a saúde e a vida em jogo tem que ser encarado com optimismo.

A prevenção das Doenças Profissionais necessita ser concebida sob vários ângulos, não esquecendo que, não só o elemento agressivo se encontra em causa, mas também o terreno sobre o qual se realiza a agressão, e que é muito mais importante, ou seja «a personalidade biológica daquele que trabalha», no dizer de SIMONIN⁽¹²⁾. Deste modo começaremos por considerar a determinação do perigo criado pelo agente tóxico, para depois nos ocuparmos dos métodos de Prevenção.

1. Determinação do risco de intoxicação

Para prevenir o perigo é necessário que o conheçamos em todos os seus pormenores, lançando mão, primeiramente duma informação preliminar, o mais completa possível, sobre o ambiente, tóxicos utilizados e condições em que o trabalho se realiza, que será completada depois pela realização de testes físicos, químicos, bioquímicos e farmacológicos adequados. Os testes físicos e químicos destinam-se a determinar a presença dos tóxicos no ar ambiente, os bioquímicos a pesquisá-los nos materiais orgânicos como sangue, urina, cabelo, unhas, etc., e os farmacológicos pretendem determinar o modo de acção e grau de efeitos originados pela acção dos tóxicos.

E os riscos corridos nos laboratórios químicos e de investigação podem ser considerados maiores do que aqueles a que se encontram sujeitas as fábricas, pela natureza mais variada do seu trabalho e pela maior intervenção de factores incógnitos ou imprevistos⁽¹³⁾.

2. Protecção técnica

Consoante se pretenda actuar em relação ao ambiente ou ao nível do trabalhador assim teremos:

- Protecção técnica geral.
- Protecção técnica individual.

2.1. Protecção técnica geral

Esta baseia-se nas seguintes regras fundamentais:

- evitar, se possível, toda a utilização ou manipulação perigosa de produtos tóxicos, como, por exemplo, substituindo-os por outros produtos menos perigosos.
- instalar todos os dispositivos mecânicos necessários para substituir o homem e evitar o contacto entre o trabalhador e o agente tóxico, o que nem sempre é possível.
- fazer a captação dos produtos perigosos entre o momento da sua libertação e o da sua recepção pelo trabalhador.
- fornecer ao trabalhador os dispositivos de protecção individual apropriados o que tem enorme importância.

O problema da renovação de ar é dos primeiros a ter em linha de conta e o seu estudo depende da cubicagem de ar do laboratório ou sala de trabalho, do grau em que o ar se torne impróprio para a respiração pela poluição devida a poeiras ou fumos, gases e vapores e até mesmo cheiros desagradáveis e do número de pessoas que aí trabalham.

Em valores médios pode dizer-se que em condições normais é necessário que a cubicagem assegure por trabalhador um volume mínimo de $11,5 \text{ m}^3$ para um pé direito mínimo de 3 m, e prevendo ainda, por cada pessoa, uma renovação de ar expressa por 30 a 50 m^3 de ar fresco admitidos por hora; mas se as condições de pureza do ar forem afectadas pela libertação de poeiras, fumos, gases ou vapores, terão que ser excepcionalmente aumentadas a cubicagem e a renovação de ar. Sendo recomendável a utilização sistemática de circulação forçada de ar filtrado e purificado, particularmente para determinados trabalhos indispensável se torna a existência de exaustores. São eles o elemento fundamental dos nichos, ou hotes, sendo ainda indispensável que estes locais de trabalho tenham sido adequadamente projectados o que raramente sucede entre nós. A título ilustrativo apresentamos alguns esquemas retirados da magnífica obra de COLEMAN⁽³⁾ que ilustram o que se pode passar em casos de gases e fumos quentes:



Figura 1

A representa o que se passa quando estando a captação correctamente instalada, o exaustor é de pequena capacidade. Em B o orifício de aspiração está mal colocado e só em C é que a aspiração é correcta.

No caso de fumos ou gases frios teremos, por exemplo:

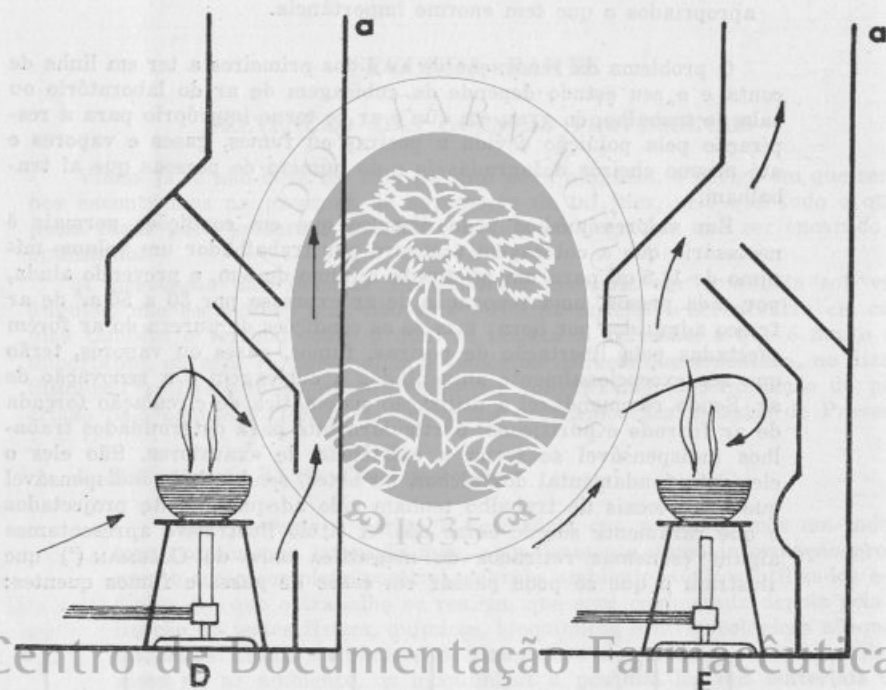


Figura 2.

D é o processo correcto pois que em E, a abertura se encontra mal colocada.

E o mesmo autor apresenta o dimensionamento ideal de um nicho ou hote (Figura 3) em que l pode tomar os valores 0,95 m, 1,25 m, 1,60 m e 1,90 metros e utilizando na sua construção fibrocimento, ardósia, mosaico ou aço inoxidável.

A velocidade no colector de aspiração, a , deve ter um valor de cerca de 300 m/min., mas não superior a 450 m/min., para evitar arrastamentos.

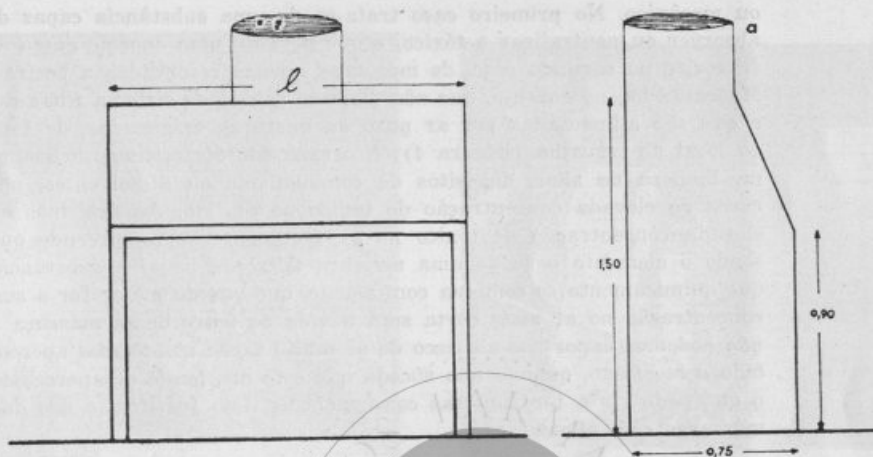


Figura 3

Para MALHEIRO (*) será necessário que o exaustor expulse 120 a 150 m³/hora e que a velocidade no colector seja de 600 a 1000 m/min., mas desde que à frente do nicho ela não ultrapasse 1,3 m/seg., pois valores superiores sugeriariam o operador a um arrefecimento também prejudicial.

Na Indústria Farmacêutica a captação deve efectuar-se sempre sobre as máquinas em que a emissão de poeiras se verifica como moinhos, peneiros mecânicos, misturadores de pós, etc., havendo interesse, até económico, em utilizar máquinas blindadas.

COLEMAN (2) chama ainda a atenção, ao dimensionar e citar os materiais de construção a utilizar num laboratório para o facto de que o pavimento nunca deve ser de madeira ou outro material susceptível de abrir fendas ou ter frinchas que podem servir de depósito de substâncias que vão provocar envenenamentos crónicos — verdadeiras Doenças Profissionais.

da Ordem dos Farmacêuticos

2.2. Protecção técnica individual

O mais frequente equipamento deste tipo destina-se a protecção respiratória e cutânea.

Para protecção das vias respiratórias, sempre que se não possa trabalhar em recinto especial, como aqueles de que já falámos, devem ser utilizadas máscaras de acordo com o agente tóxico e a sua forma característica. Assim, há máscaras especiais para poeiras e outras para fumos ou gases ainda com diversas variantes consoante o produto de que se trate.

Podemos classificar as máscaras em: máscaras propriamente ditas, que protegem olhos, boca e fossas nasais, e semi-máscaras que só protegem da inalação. O sistema filtrante pode ainda ser químico

ou mecânico. No primeiro caso trata-se de uma substância capaz de absorver ou neutralizar o tóxico, o que permite uma enorme gama de filtros, e no segundo caso, de máscaras apenas reservadas a poeiras. Máscaras há, no entanto, que não dispõem sequer de sistema filtrante, e que são alimentadas por ar puro ou misturas oxigenadas, de fora do local de trabalho (Figura 4). É o caso dos dispositivos utilizados na limpeza de silos, depósitos de combustíveis ou dissolventes, nos casos de elevada concentração de tóxico no ar, etc. Ao falarmos de elevada concentração de tóxico no ar facilmente se compreende que sendo o elemento base de uma máscara filtrante usual a substância que quimicamente se combina com aquele, que quanto maior for a sua concentração no ar mais curta será a vida do filtro dessa máscara e não podemos expor-nos ao risco de só muito tarde nos termos apercebido o que pode vir a ter funestas consequências. Isto justifica o uso das máscaras com alimentação.

A protecção cutânea consta dos dispositivos usuais como luvas, viseiras (fig. 5 e 6), botas, fatos (fig. 7), cremes de protecção, etc., e deverá ser utilizada sempre que seja de rekaar a absorção por esta via ou o ataque da epiderme e camadas subadjacentes da pele.

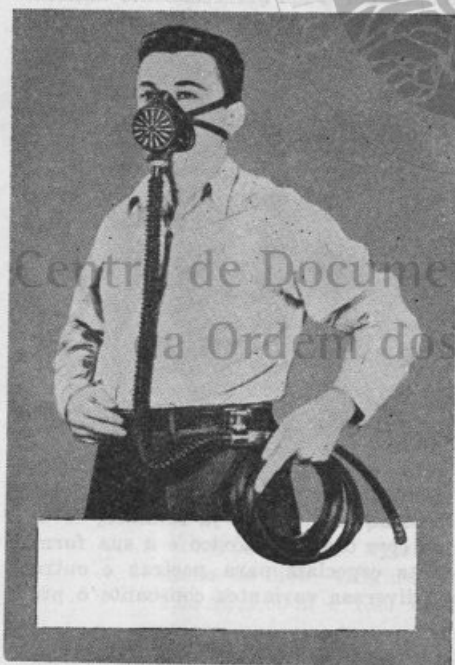


Figura 4



Figura 5

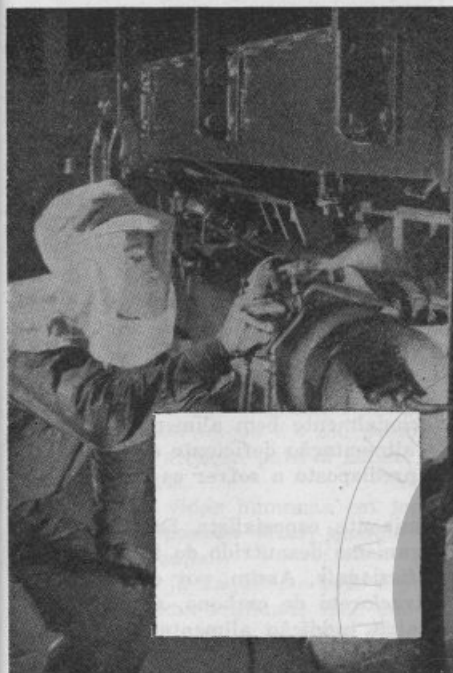


Figura 6

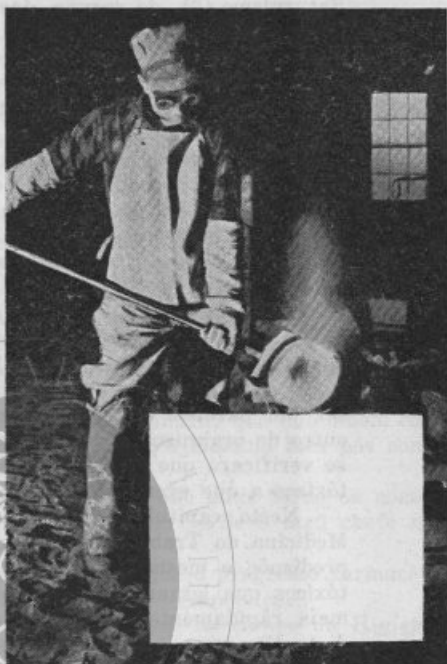


Figura 7

3. Prevenção médica

Esta, que actualmente já é obrigatória, deve ter como base os exames médicos de admissão de pessoal, exames sistemáticos e periódicos aos trabalhadores, ensinando sobre Prevenção e Segurança (figura 8) para a defesa contra as doenças da profissão ou lançando mão do uso preventivo de diversos agentes inibidores capazes de impedir o estabelecimento de

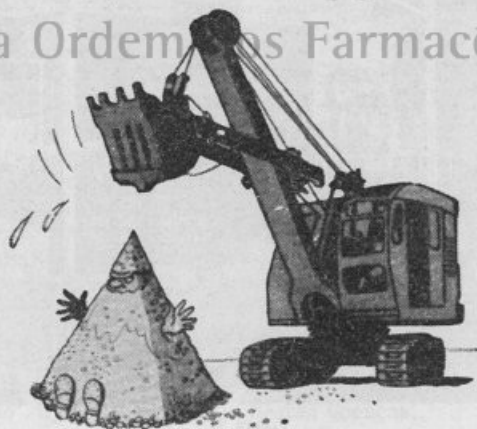


Figura 8

uma doença profissional. É o caso do EDTA Ca na protecção contra o Saturnismo⁽¹³⁾, do carvão, das substâncias hepatoprotectoras como a metionina para os que trabalham com tetracloreto de carbono, da Vitamina PP para os que estão sujeitos aos raios UV⁽¹⁴⁾.

Tem tido também grande voga o uso de leite como preventivo antitóxico, o que é errado. Segundo técnicos em Higiene e Segurança no Trabalho, concluíram de estudos e observações realizadas, o leite não possui qualquer substância tóxiconeutralizante e não actua como antídoto nem preventivo. SIMONIN⁽¹⁵⁾ afirma que o leite não tem nenhum efeito protector contra a intoxicação profissional. E como muito bem friza a Direcção da Higiene e Segurança no Trabalho do Ministério do Trabalho do Brasil numa sua publicação intitulada «Intoxicação pelo chumbo» a ingestão de leite nos casos de Saturnismo é até prejudicial porque o cálcio que contém, facilita a fixação do chumbo no tecido ósseo.

Além disso é ainda de primacial importância o estudo sobre o enriquecimento das dietas dos trabalhadores sujeitos a riscos tóxicos. Não há lugar para dúvidas de que se no mesmo ambiente de trabalho se estabelecer um paralelo entre um operário racionalmente bem alimentado e um outro de organismo debilitado por uma alimentação deficiente e irracional se verificará que este está muito mais predisposto a sofrer os efeitos dos tóxicos a que eventualmente se expõe.

Neste capítulo Pupo NOGUEIRA, eminente especialista brasileiro de Medicina do Trabalho afirma que o organismo desnutrido do trabalhador predispõe o mesmo às intoxicações profissionais. Assim, por exemplo, os tóxicos que lesam o fígado, como o tetracloreto de carbono, agem muito mais rapidamente nos indivíduos de baixa condição alimentar, em cuja dieta têm grande coeficiente os hidratos de carbono. Por sua vez aqueles cuja dieta tem grande teor de proteínas têm maior resistência a esse tóxico⁽¹⁶⁾.

Compete ainda ao foro médico a existência nos locais de trabalho ou próximo deles, de meios de defesa contra as doenças profissionais como chuveiros, lavatórios oculares, dispositivos de respiração artificial oxigenada, antídotos, inaladores, etc., tão necessários, senão mais, que os equipamentos adequados de luta contra os incêndios (figura 9) ou as cantinas racionalmente dirigidas, para a protecção integral do trabalhador.

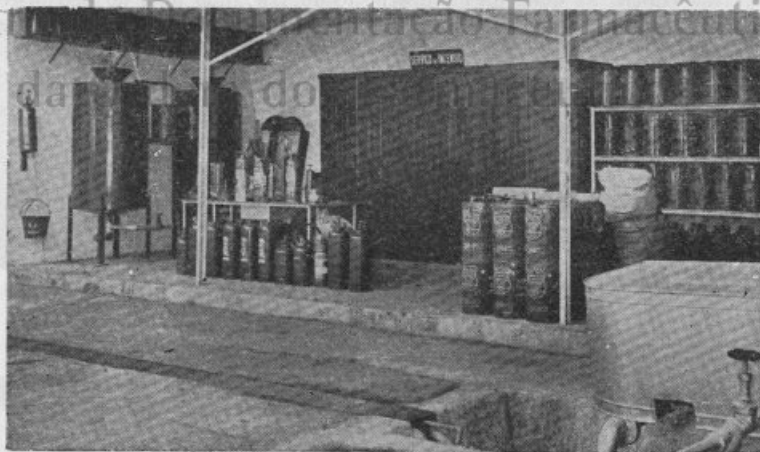


Figura 9

CONCLUSÃO

Tendo iniciado este trabalho por uma introdução, lógico é que o termine com uma conclusão.

No entanto, e por mais paradoxal que pareça, gostaria que estas minhas últimas e breves palavras não fossem de conclusão mas sim de introdução, introdução para o estudo, para a investigação e a análise de um dos mais momentosos problemas da Higiene e, mais importante ainda, da Higiene aplicada à profissão Farmacêutica.

A nossa indústria em geral tem progredido e melhorado bastante no campo da Prevenção, mas a contribuição que para esse progresso tem sido dada pela Indústria Farmacêutica não é algo que se possa visualizar em comparação com o extraordinário progresso que esta tem sofrido desde há alguns anos a esta parte.

Nas nossas Faculdades aprende-se bem mas nem sempre se faz bem, descuram-se, por desconhecimento ou por falta de meios (bem aventurada desculpa), os cuidados de Prevenção e de Segurança, não se mentalizam os alunos para os perigos com que têm de lutar. E, quando, na vida prática, eles são encontrados a dirigir a sua secção e o seu pessoal, não nos podemos admirar que não olhem com cuidado e atenção para a saúde e a vida daqueles que o Destino lhes pôs como subordinados.

Estão vidas humanas em jogo... e não queremos que mais tarde os nossos inferiores possam dizer, quando remédio já não houver: — Se o meu chefe me tivesse avisado...

Que seja daqui que saia o primeiro impulso para que o progresso farmacêutico seja uma realidade mas não só técnica, científica e económica...

Que se abram os olhos e se veja quanto há a fazer, no campo da Higiene, pela Prevenção e Segurança daqueles que dão todo o seu ser à causa a que também temos ligado o nosso destino...

Não queremos terminar sem uma referência muito especial, um agradecimento sincero aos Senhores Professor PORTELA GOMES e Doutor ANTÓNIO DA SILVA COSTA pela maneira como, com o seu apoio e incentivo, tornaram possível a publicação deste trabalho.

Para a MINASTELA vai o nosso público reconhecimento pela amável cedência de algumas das gravuras com que ilustramos o presente trabalho.

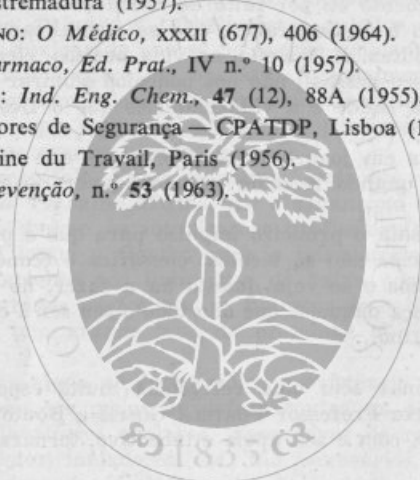
Centro de Documentação Farmacêutica

RESUMO da Ordem dos Farmacêuticos

Considerando a grande ocorrência de factores desencadeantes de doenças profissionais na profissão Farmacêutica propõe-se o Autor chamar a atenção dos Farmacêuticos para muitos deles, para a melhor forma de os evitar e em leves referências até para a maneira de actuar profiláctica ou terapêuticamente nessas doenças. O trabalho encontra-se dividido em duas partes distintas, a primeira das quais se subordina ao tema: **BREVES CONHECIMENTOS SOBRE ALGUMAS DOENÇAS PROFISSIONAIS** em que estas são consideradas, segundo a via ou porta de entrada do seu factor desencadeante no organismo, a saber, as vias cutânea, digestiva, e com especial relevo, para a via respiratória, sem dúvida, a mais frequente. A segunda parte do trabalho é dedicada à **PREVENÇÃO DAS DOENÇAS PROFISSIONAIS**, nos seus múltiplos aspectos técnico, profissional, médico, etc. O Autor conclui formulando votos por uma verdadeira consciencialização dos profissionais Farmacêuticos para os riscos a que diariamente, eles e os seus subordinados, estão sujeitos no domínio destas doenças.

BIBLIOGRAFIA

- (¹) ANDRADE, ARTUR JOÃO DA COSTA: Relatório ao II Congresso da Indústria Portuguesa (1957).
- (²) BARREIROS E SANTOS: Comunicação ao II Congresso da Indústria Portuguesa (1957).
- (³) COLEMAN, H. S.: Laboratory Design — Reinhold Publ. Co, New York (1951).
- (⁴) DANYSZ, P.: Vitaminas; Editorial Estúdios Cor, Lisboa.
- (⁵) FAWCETT, H. H.: *Ind. Eng. Chem.*, 47 (12) (1955).
- (⁶) FREMONT, HENRI: Segurança, II (8), 17 (1966).
- (⁷) MALHEIRO, J. A. M. SILVESTRE: A Higiene e a Segurança no Trabalho ensinadas pela Imagem, Edição do C. P. A. T. D. P., Lisboa (1957).
- (⁸) MORA, MÁRIO DAMAS: Asma e alergias profissionais e quotidianas — Ed. Junta da Província da Estremadura (1957).
- (⁹) PADESCA, ADELINO: *O Médico*, xxxii (677), 406 (1964).
- (¹⁰) PONCI, R.: *Il Farmaco, Ed. Prat.*, IV n.º 10 (1957).
- (¹¹) SCHRENK, H. H.: *Ind. Eng. Chem.*, 47 (12), 88A (1955).
- (¹²) Curso de Monitores de Segurança — CPATDP, Lisboa (1963).
- (¹³) SIMONIN: *Médecine du Travail*, Paris (1956).
- (¹⁴) Editorial em *Prevenção*, n.º 53 (1963).



Centro de Documentação Farmacêutica
da Ordem dos Farmacêuticos

SITUAÇÃO ECONÓMICA ACTUAL DA FARMÁCIA DE OFICINA

JOSÉ AUGUSTO DE ALMEIDA NIFO

INTRODUÇÃO

Convidado a proferir nestas Jornadas Farmacêuticas uma comunicação sobre os problemas actuais da farmácia de oficina, não podia deixar de o aceitar para dar público testemunho do labor do Grémio Nacional das Farmácias, a que presido, no sentido de liquidar, definitivamente, as causas da crise que, pouco a pouco, vêm sufocando a débil economia da Farmácia.

Lamento não ter sido convidado com mais antecedência para que esta comunicação contivesse uma análise mais profunda, uma demonstração estatística mais pormenorizada e uma forma mais viva e convincente.

Em todo o caso, a Direcção do Grémio, não podia deixar de estar presente, para transmitir e sujeitar a debate o que tem feito e o que pensa fazer no sector que lhe compete zelar e providenciar: a economia e a disciplina da Farmácia de Oficina. Começarei esta síntese por um breve apontamento sobre:

A situação do mercado farmacêutico — Este é um dos poucos factores respeitantes à economia da Farmácia, francamente positivo.

Eis os números redondos (milhares de contos), relativos ao consumo das especialidades farmacêuticas nos últimos anos, e que para dar uma visão mais nítida se apresentam com um intervalo tri-anual:

<i>Ano</i>	<i>Estrangeiras</i>	<i>Nacionais</i>	<i>Total</i>
1956	418 m. c.	350 m. c.	769 m. c.
1959	540 m. c.	466 m. c.	1.001 m. c.
1962	587 m. c.	626 m. c.	1.214 m. c.
1965	845 m. c.	899 m. c.	1.745 m. c.
1968	1.285 m. c.	1.445 m. c.	2.730 m. c.

Quer isto dizer que nos últimos doze anos quase quadruplicou o consumo de medicamentos especializados e no último triénio aumentou cerca de um milhão de contos, o que significa um progresso notável, embora ainda estejamos longe de um consumo de medicamentos «per capita» de nível europeu. Observe-se, no entanto, que uma grande percentagem não é cedida pela Farmácia: em 1966 para 1.271 m. c. de vendas 706 m. c. não o foram pelas farmácias. (Veja-se «Situação Económica das Farmácias na Metrópole» — n.º 147-148 do nosso Boletim).

Note-se, que esta elevação de venda de especialidades também significa o progressivo desaparecimento do manipulado, o qual tinha uma margem de lucro mais ampla, para a farmácia.

Espera-se que a próxima publicação do Formulário Galénico Nacional possa trazer alguma compensação. Considera-se, no entanto, irreversível a tendência para o desaparecimento do manipulado, substituído pela especialidade farmacêutica ou pelo medicamento de série de fabricação industrial ou semi-industrial.

Ao lado do índice anterior há que atender à capitação por farmácia, isto é, ao número de habitantes por farmácia, que é em Portugal reconhecimento baixo. (citado estudo).

Em 25 de Fevereiro de 1966 a Direcção do Grémio enviou ao Ministério da Saúde e Assistência um projecto de nova portaria sobre abertura e transferência de farmácias para substituir a Portaria n.º 19 378 de 1-9-62, dando preferência à transferência sobre a abertura, para possibilitar a deslocação de farmácias de zonas super-lotadas, para as novas zonas residenciais dos grandes centros.

Nele se indicava também a elevação do número de habitantes por farmácia, cuja existência condiciona a sua abertura.

Encontra-se, actualmente, concluído esse projecto com as emendas introduzidas pela Comissão nomeada para o efeito. Esperamos seja publicado dentro em breve o que trará algum benefício, mas só para o futuro, dado que a sua repercussão prática só se virá a fazer sentir ao longo dos anos próximos, impedindo a proliferação das farmácias e possibilitando a sua melhor distribuição.

Também se encontra terminada a revisão do Regimento dos Preços dos Medicamentos e Manipulações, em que se corrigiram muitas anomalias existentes.

Apelamos daqui para o Ministério da Saúde e Assistência para que não tarde mais a publicação desses diplomas legais, evitando, assim, que há data da sua publicação possam tornar-se inúteis, por desactualizados.

A PREVIDÊNCIA E A FARMÁCIA

Tem-se verificado ultimamente, a criação, em vários Ministérios, de Serviços Sociais, como os dos Ministérios da Justiça, da Economia, Comunicações, etc., que culminou com o início, recente, do funcionamento efectivo da assistência na Doença aos Servidores Cívicos do Estado, este de âmbito mais largo, pois englobará os funcionários do Estado em todo o País.

Com o Serviço Social do Ministério da Justiça assinou a Direcção do Grémio em 12-7-1967, um acordo de fornecimento que tem funcionado em condições que não têm merecido reparos.

Nele concedeu-se o desconto de 7% que é o previsto no Regulamento do Comércio de Medicamentos, em vigor.

Tem a Direcção do Grémio lutado para conseguir impor o desconto de 7% nestes acordos mas encontra dificuldades pois que todos esses Serviços pretendem firmá-los em moldes semelhantes aos da Federação das Caixas de Previdência, portanto com 10% de desconto.

Este movimento que se insere na política do Governo de melhorar as condições de assistência aos seus funcionários, com a qual nós concordamos em absoluto, parece que vai alastrar e daí termos que contar com o aumento das vendas de medicamentos com descontos a que não nos podemos furtar, nos termos da legislação vigente.

O reflexo desfavorável para a Farmácia desta louvável política governamental só poderá encontrar solução e contrapartida na revisão das margens de comercialização a que adiante aludiremos.

O acordo com a Federação das Caixas que data de 14-1-61 foi denunciado pelo Grémio, nos termos contratuais, em 7-7-66, para efeito de revisão. Desde essa data tem vindo a ser sucessivamente prorrogado, a título precário, até chegarem a bom termo as negociações em curso.