

## MIOTICOS E MIDRIATICOS

DR. ARTHUR AMARAL FILHO — São Paulo

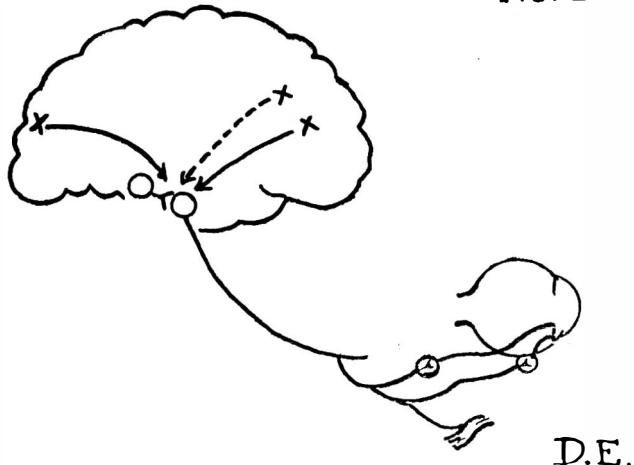
A fim de se facilitar a exposição e compreensão deste trabalho, foi o mesmo dividido em 4 partes:

- 1) Centros pupilares e vias eferentes.
- 2) Teoria química da ação nervosa.
- 3) Clasificação e estudo das drogas mióticas e midriáticas.
- 4) Estabilização dos colírios.

### 1) CENTROS PUPILARES E VIAS EFERENTES

Dos três músculos intra-oculares, o esfínter e o músculo ciliar são inervados por fibras parassimpáticas do nervo motor ocular comum, e o dilatador pelo simpático. Estes músculos mantêm um tonus constante, independente de suas conexões nervosas; o músculo ciliar encontra-se normalmente num estado de contração tônica enquanto que os músculos pupilares formam um mecanismo antagonista, sendo a contração de um acompanhada pelo relaxamento do outro.

FIG. 1



D.E.

### SISTEMA PUPILAR PARASSIMPATICO

O centro do constrictor pupilar, considera-se como situado no mesencéfalo, perto do núcleo do motor ocular comum, no denominado núcleo de Edinger-Westphal (fig. 1); o núcleo de Edinger-Westphal seria portanto o responsável pela ineração do esfínter da pupila e do músculo ciliar.

\* Relatório apresentado nas VI Jornadas Brasileiras de Oftalmologia.

A via referente pupilo-constritória é constituída por fibras parasimpáticas, pré-ganglionares, que caminham principalmente pelo ramo do 3.<sup>º</sup> par que se dirige ao músculo obliquo inferior, afim de atingirem o ganglio ciliar. Após uma sinapse neste ganglio, fibras post-ganglionares, tomam a direção do globo por meio dos nervos ciliares que atravessam a esclera ao redor do nervo óptico, e pelo espaço supra-coróideo, anteriormente, atingem o músculo ciliar e o esfínter da pupila.

Foram também estabelecidas conexões entre a cortex occipital adjacente à área estriada e os núcleos pré-tectais, pois, excitação elétrica desta área "pupilo-constritória" provoca contração pupilar bilateral; esta via provavelmente é responsável pelo reflexo psico-ótico de mióse associada com acomodação.

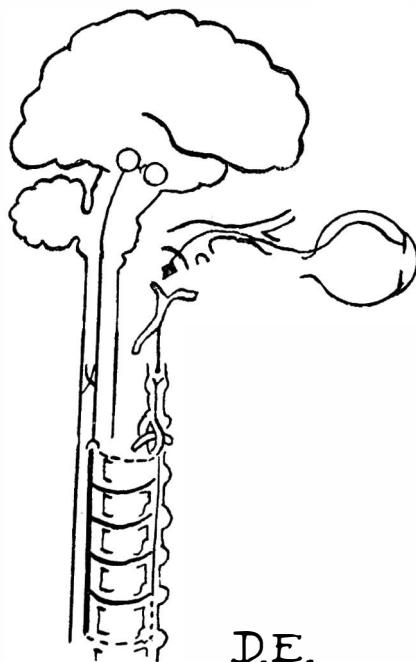
É de todos conhecido, que a excitação de certas áreas da cortex frontal provoca dilatação pupilar, o que faz pensar estar aí localizado um centro simpático dilatador, porém recentes trabalhos determinaram que a dilatação pupilar consequente ao estímulo cortical é devido à inibição do mecanismo constritor, ação esta que não participa qualquer excitação simpática periférica.

Experiências feitas em gatos determinaram também certas áreas na cortex frontal, que estimuladas, provocavam constrição pupilar. Disto, conclui-se que o centro constritor no mesencéfalo, representado pelo núcleo de Edinger-Westphal, recebe impulsos do lobo occipital consequentes a reflexos psico-óticos, assim como impulsos de excitação da cortex frontal, responsáveis pela constrição e dilatação pupilar.

O centro dilatador da pupila ainda não foi perfeitamente localizado. Apesar de não se ter a mais firme convicção, admite-se que o centro pupilar simpático esteja situado no hipotálamo (fig. 2), de acordo com as ideias de Karplus e Kreidl. Deste centro sai uma via inibidora que se dirige para o centro constritor da pupila.

Do centro hipotalâmico, o 1.<sup>º</sup> neurônio constituido pela via cerebral eferente, caminha para baixo, sofrendo parcial decussação pouco antes de atingir o centro cilio-spinal de Budge, localizado na coluna anterior da medula, entre o 6.<sup>º</sup> nervo cervical e o 3.<sup>º</sup> dorsal. Do centro spinal de Budge, o 2.<sup>º</sup> neurônio é constituido por fibras pré-ganglionares meduladas que passam pela divisão central do 1.<sup>º</sup>, 2.<sup>º</sup> e 3.<sup>º</sup> nervos torácicos e seguem para cima, na cadeia simpática cervical, afim de atingir o ganglio cervical inferior, no pescoço; desta ganglio, dirigem-se ainda para cima, atingindo o ganglio cervical medio e superior, onde é constituída uma sinapse. Então as fibras continuam

Fig. 2



D.E.

## SISTEMA PUPILAR SIMPÁTICO

como fibras post-ganglionares não meduladas no nervo carotídeo interno, que no crânio divide-se nos plexos da carótida e cavernoso. Do plexo cavernoso simpático, fibras relacionadas com a atividade pupilar, passam pelo gânglio de Gasser, nervo oftálmico e divisão naso-ciliar do nervo trigemino, afim de atingirem o dilatador da pupila por intermédio dos nervos ciliares longos.

### 2) TEORIA QUÍMICA DA AÇÃO NERVOSA

Após os estudos de Elliot (1905), que disse existir uma “junção mio-neural”. Langley (1906) determinando uma “substancia receptora”, e Dixon (1907) que conclui haver libertação local de um “hormônio” por excitação de um nervo, é que se pensa não haver no sistema nervoso autônomo ação direta do impulso nervoso sobre as fibras musculares.

De acordo com os autores citados, a ação sobre estas fibras musculares somente é feita por intermédio de substâncias químicas, que secundariamente estimulam a contração.

Portanto, admite-se atualmente, que o simpático e o parassimpático atuam perifericamente pela produção local de substâncias químicas, que agem como "estimulantes" celulares. Quando o parassimpático é estimulado, há liberação local de uma substância (neuro-hormônio) que foi denominada de "parassimpatina", atualmente determinada como sendo acetilcolina, e as drogas que imitam a ação do parassimpático foram denominadas de "parassimpático-miméticas".

No olho, a confirmação destas idéias foi feita por Englehart (1931), demonstrando que mesmo existindo normalmente acetilcolina na iris e corpo ciliar de gatos e coelhos, houve aumento acentuado daquela substância após excitação do motor ocular comum, e ausência completa após secção e degeneração deste nervo.

A ação da acetilcolina é transitória, pois, logo após sua formação é desdobrada em colina e ácido acético, tornando-se inativa por efeito de um fermento denominado "colinesterase", que normalmente existe no sangue e tecidos.

Pelo fato de outros nervos diferenciados do parassimpático, agirem também por liberação local de acetilcolina, é que Dale chamou este grupo (parassimpático e outros nervos) de nervos "colinérgicos".

Os ésteres da colina têm ação desdobrada, agindo sobre as glândulas e músculos lisos (ação muscarínica), ou sobre os ganglios e músculos esqueléticos (ação nicotínica); os termos ação muscarínica e nicotínica, foram dados devido à semelhança de ação com os dois alcaloides.

Quando o simpático é excitado, age por liberação de uma substância química denominada "simpatina", de propriedades muito semelhantes à epinefrina ou adrenalina; por isso é que Dale deu a estes nervos o nome de "adrenérgicos"; e às drogas que imitam a ação do simpático, o nome de "simpaticomiméticos".

A simpatina difere da adrenalina, pelo fato de ser a adrenalina ao mesmo tempo excitante em certos tecidos (coração) e inibidora em outros (intestinos), ao passo que a simpatina age somente no sentido das células em que se formou; assim, a formada no coração age somente nas células em que o simpático atuar como excitante. Pensando deste modo é que Cannon admitiu dois tipos de simpatina: a "sim-

patina E", formada nos tecidos em que o simpatico excita, e a "simpatina I", formada nos tecidos em que o simpatico age como inibidor; isto, porém, ainda é motivo de muita discussão.

Alguns autores admitem a existencia de um fermento que age des-truindo a epinefrina, de modo idêntico à destruição da acetilcolina pela colinesterase, sendo que este fermento teria o nome de amino-oxidase. Outros, porém, acham que não há fermento inativante da simpatina, e que este é o motivo de agir por muitos minutos mesmo em orgãos distanciados, os quais são atingidos por intermédio da circulação sanguínea.

Quando as drogas têm atuação que corresponde à parálisia das fibras simpáticas, diz-se que são "simpaticolíticas" (ergotoxina, ergotamina do centeio espigado, ioimbina e outras substâncias sintéticas), e quando paralisam as terminações parassimpáticas têm o nome de "parassimpaticolíticas" (atropina, homatropina, etc.).

Ao que parece, os chamados agentes "líticos" não se opõem à libertação das substâncias químicas intermediárias (neuro-hormônios), porém impedem sua atuação nos órgãos responsáveis pelas excitações correspondentes.

Se interrompermos as vias dilatadoras, por secção do simpático cervical, e excitarmos o nervo ciático, ou qualquer outro nervo sensitivo, notaremos uma dilatação pupilar um tanto lenta e moderada; esta dilatação é consequente à adrenalina secretada pelas capsulas suprarrenais.

Numa iris normal, os influxos tónicos permanentes procedentes do simpático e parassimpático apresentam um determinado equilíbrio, provocando uma perfeita harmonia no jogo pupilar, porém se houver supressão de uma das emissões tónicas há o desequilíbrio; é o que se observa após a secção do simpático cervical, em que a pupila entra em mióse imediata, aparecendo porém, após um período de 4 a 8 dias, uma midriase paradoxal somente do lado da lesão.

De acordo com Langendorf, após certo período, instala-se uma hipersensibilidade na junção neuro-muscular ao hormônio cuja produção foi suprimida. Isto pode acontecer tanto por midriase em relação à secção do simpático, como por mióse em relação à secção do parassimpático; assim, qualquer dose fraca de adrenalina injetada, e incapaz de agir sobre a pupila de um olho normal, produz franca midriase, como é observada nítida mióse em caso de secção do 3.<sup>o</sup> par,

após injeção venosa de um pouco de ácido lático ou cloreto de cálcio, ou mesmo após instilação de um colírio de pilocarpina ou eserina, em dosagem muito fraca.

Esta sensibilidade exaltada da junção neuro-muscular é que explica a "prova dos colírios", que tem por finalidade determinar uma lesão latente do simpático.

### 3) CLASSIFICAÇÃO E ESTUDO DAS DROGAS MÍOTICAS E MIDRIÁTICAS

Dá-se o nome de midriáticos às drogas que produzem a dilatação pupilar, mióticos às que provocam a contração da pupila, e ciclopélicos às que agem paralisando o músculo ciliar.

Todos os ciclopélicos são midriáticos, porém nem todos os midriáticos são ciclopélicos.

Para maior comodidade, podemos inicialmente dividir os midriáticos em dois grandes grupos: 1) os que além da midriase, atuam paralisando o músculo ciliar — 2) os que não têm ação sobre o músculo ciliar, ou praticamente não agem.

As drogas pertencentes ao 1.º grupo são das parassimpaticolíticas, e as do 2.º grupo podem ser simpaticomiméticas estimulantes ou parassimpaticolíticas.

A classificação é a seguinte:

M	Ciclopélicos	{	Parassimpaticolítico	{	atropina
I					homatropina
D	Sem ação ou de pouca ação sobre a acomodação.	{	Simpaticomiméticos estimulantes.	{	hiosciamina
R					duboisina
I	Sem ação ou de pouca ação sobre a acomodação.	{	Simpaticomiméticos estimulantes.	{	cicloplegina
A					di-n-butilcarbaminoilcolina
T	Sem ação ou de pouca ação sobre a acomodação.	{	Simpaticomiméticos estimulantes.	{	dibutolína
I					adrenalina
C	Sem ação ou de pouca ação sobre a acomodação.	{	Simpaticomiméticos estimulantes.	{	cocaina
O					efedrina
S	Sem ação ou de pouca ação sobre a acomodação.	{	Simpaticomiméticos estimulantes.	{	efetamina
					benzedrina
					paredrina
					veritol
					neo-sinefrina
					platifilin
					glaucosan
					levoglaucosan
					tiramina (tenosina)
				{	euftalmina (eucatropina)

A cocaína pode ser classificada como “inibidora da amino-oxidase”, de acordo com os que acreditam na existência deste fermento, ou como “simpaticomimético estimulante”, de acordo com os que pensam de modo contrário. Os mióticos, por sua vez, podem ser divididos em 3 grupos, de acordo com o modo de ação: 1) parassimpaticomiméticos estimulantes — 2) inibidores da colinesterase — 3) simpaticolíticos.

A classificação é a seguinte:

M	Parassimpaticomiméticos estimulantes	{	acetilcolina	
I			muscarina	
O			pilocarpina	
T			mecolil (hipotan)	
I			doril (carbaminoilcolina)	
C	Inibidores da colinesterase		furmetidio	
O			iricolina	
S			$\alpha$ -metil-acetilcolina	
			histamina (aminoglaucosan)	
			{ eserina (fisostigmina)	
			prostigmina	
			D.F.P.	
			{ ergotamina (ginergeno)	
			ergotoxina	

Para melhor compreensão do modo de ação destas drogas, podemos observar as figuras 3 e 4.

Muitos destes colírios, têm ação local sobre a junção neuro-muscular, e agem sobre a pupila do olho enucleado.

O medicamento difunde através da cornea, assim é que uma injeção sub-conjuntival de atropina ou pilocarpina não produz efeito tão satisfatório quanto a instilação, pelo fato de ser a esclerótica menos permeável que a cornea.

É o influxo nervoso que faz nascer dos tecidos adjacentes as duas substâncias hormonais, que são comumente destruídas, a adrenalina por oxidação e a acetilcolina por hidrolise.

As drogas que atuam sobre o parassimpático, tanto parassimpaticolíticos como parassimpaticomiméticos estimulantes, têm ação mais rápida e mais duradoura sobre a pupila do que sobre a acomodação.

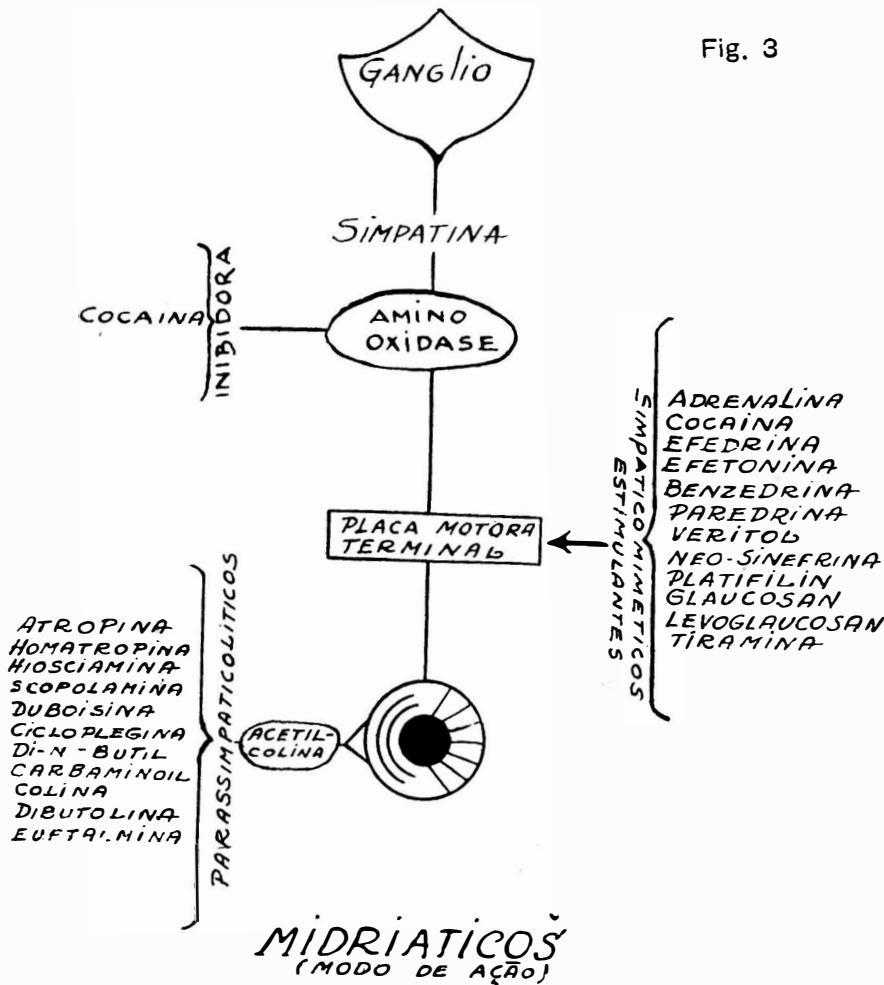


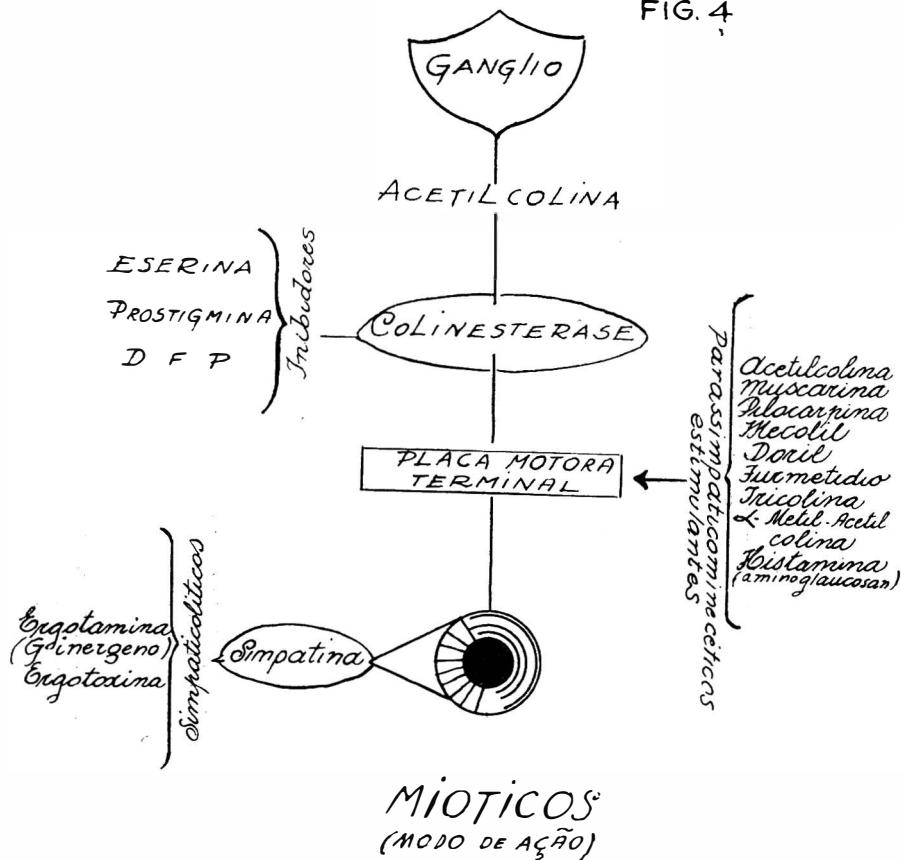
Fig. 3

O importante grupo paralisante dos efeitos muscarinicos da acetilcolina no olho, é constituuido pela atropina, homatropina, hiosciamina, escopolamina, duboisina e euftalmmina; estas drogas variam em potencia e persistencia de ação. Como parassimpaticoliticos que são, não interferem com a libertação da acetilcolina, nem facilitam sua hidrolise, porém impedem o acesso désta substancia ás celulas efetoras.

Em muitas das plantas pertencente à familia das Solanáceas, existem dois importantes alcaloides: 1) a hiosciamina ( $C_{17}H_{23}O_3N$ ), encontrada principalmente nas espécies officinais da *Atropa beladona*, *Hyoscyamus niger* e *Datura stramonium* — 2) a escopolamina ou hioscima ( $C_{17}H_{21}O_4N$ ), obtida principalmente das espécies *Hyoscyamus* e *Scopolia*.

**A atropina:** substancia isômérica da hiosciamina, e que outrora fora considerada como alcaloide carateristico das plantas citadas,, só é encontrada em pequena quantidade nos rebentos novos e nas folhas tenras; as plantas e raizes mais velhas não contêm cu quasi não contêm atropina, mas sim, hiosciamina, que todavia se transforma facilmente em sua forma isômérica, principalmente durante as operações químicas que se processam para a obtenção da atropina. No que diz res-

FIG. 4



peito à constituição química, é interessante assinalar que tanto a atropina, como a hiosciamina, compõem-se de um radical acido (do acido tropico), e outro basico (da tropina), provido de um oxidrilo alcoólico, e que se encontram combinados formando um éster. A atropina é um composto racêmico, óticamente inativo, formado de 2 hios-

ciamina "antipodas óticas", das quais uma desvia o plano da luz polarizada para a esquerda e representa o alcalide ordinariamente encontrado nas plantas (hiosciamina sinistrógira), ao passo que a outra é dextrógira e obtida artificialmente.

Nem o ácido trópico, nem a tropina, produzem isoladamente os efeitos da atropina, só se manifestando eles, pela combinação de ambas as substâncias.

Em 1879, Landenburg conseguiu obter a atropina à custa do ácido trópico e da tropina, tendo esta síntese conduzido à elaboração de vários compostos novos, resultantes da combinação das tropinas com outros ácidos aromáticos (tropeínas ou ésteres da tropina). D'entre eles, apenas a homatropina, ou seja, éster mandelíco da atropina, tem encontrado aplicações terapêuticas. A atropina pertence a uma série de alcaloides que se caracteriza por sua ação eletiva sobre o sistema nervoso vegetativo, involuntário ou "autônomo", que como é conhecido, inerva as glândulas, os órgãos de musculatura lisa e também o coração. A atropina excita inicialmente determinadas partes do sistema nervoso central (no homem, a ação de pequenas doses é toda-via sedativa), a seguir atua como paralisante e parassimpaticolítico; este último efeito é o mais importante sob o ponto de vista prático, e limita-se em condições ordinárias à periferia.

Quando instiladas algumas gótas de uma solução de atropina no fundo de saco conjuntival, a pupila se dilata, posto que são neutralizados os efeitos que a acetilcolina libertada, pela excitação tônica do motor ocular comum, exerce normalmente sobre o esfínter da íris. A referida ação é estritamente de caráter local, resultando do contato direto das moléculas do alcaloide com as terminações nervosas. A dilatação da pupila por meio da atropina não é máxima, pois, empregando-se ao mesmo tempo uma substância que atue sobre o dilatador da pupila (cocaina, adrenalina), consegue-se reduzir a íris a uma faixa quasi invisível. Instilando-se no olho algumas gotas de um sôluto a 1%, a dilatação começa a patentear-se ao cabo de 10 a 15 minutos, atingindo o máximo após decorridos 20 a 30 minutos, mantém-se assim estacionária durante 1 a 2 dias, para só desaparecer por completo 10 a 12 dias depois.

A atropina inibe, também, a acomodação, por paralisia dos ramos do motor ocular comum que inervam o músculo ciliar. A paralisia da acomodação, apresenta-se um pouco mais tarde que a dilatação pupilar e começa a desaparecer mais cedo.

A pressão intra-ocular é aumentada pelo atropina, principalmente quando existe tendência ao glaucoma, sendo que a causa reside provavelmente na constrição ou obstrução do canal de Schlemm, pela retração da iris, e segundo Fortin, ainda, pela ação sobre o músculo ciliar.

A atropina é o medicamento mais importante de que dispõe o oftalmologista. É usada tanto nas inflamações da uvea, como nas lesões da cornea. A ação anti-flogística é explicada pelo fato do medicamento imobilizar a iris e o músculo ciliar, havendo também um leve efeito anestésico local. A função midriática impede, em casos de irite, o aparecimento das sinéquias, e quando estas existem provoca a sua destruição. É bem conhecida a necessidade da sua aplicação em casos de descolamento da retina e para o exame de refração nas crianças, porém, deve-se ter o máximo cuidado com o seu emprego em pessoas com idade relativamente avançada, ou que possuam predisposição glaucomatosa. Para fins diagnósticos (exame do fundus, cristalino), a dilatação da pupila pode ser obtida com maiores vantagens por meio da homatropina.

As soluções de sulfato de atropina, só devem ser aplicadas nos olhos, quando relativamente recentes, pois as soluções velhas são por vezes deterioradas por cogumelos e algas, apresentando reação ácida, exercendo portanto ação irritante.

Intoxicações ligeiras são as vezes observadas pelo oftalmologista ao prescrever instilações de colírio de atropina, e que se caracterizam principalmente por tranquilidade psíquica, delírios, alucinações, secura na boca e faringe, convulsões, etc., que cedem após certo tempo da supressão do medicamento e quando acentuadas, pelo emprego da morfina.

**A homatropina:** que é obtida por via sintética (éster sintético da tropina com ácido mandélico), atua de modo identico à atropina, porém com menor duração e intensidade. A dilatação pupilar desaparece após um dia, e a parálisia da acomodação, com uma solução a 1 %, começa a ser eficiente após 15 minutos, atinge o máximo entre a 2.<sup>o</sup> e 3.<sup>o</sup> hora e desaparece após 24 horas, sendo este o motivo do seu maior emprego para fins diagnósticos.

**Hiosciamina:** — Como se sabe, desde as celebres experiências de Pasteur, os organismos vegetais inferiores reagem de modo diverso às substâncias óticamente diferentes. Verificou o referido cientista, como um soluto inativo de ácido tartárico em que se desenvolvia o co-

gumelo Penicilium glaucum, adquiria pouco a pouco a propriedade de atuar sobre a luz polarizada, desviando-a para a esquerda. Os micro-organismos tinham portanto consumido a parte dextrógira do ácido tartárico racêmico (que se supõe constituído de partes iguais, uma levógira e outra dextrógira), sem que houvessem podido utilizar-se da levógira.

As células dos animais superiores podem, também, comportar-se de modo diferente com relação aos antipodas óticas. Os estudos comparativos, realizados por Cushny, sobre a atropina e a hiosciamina em absoluto estado de pureza, revelaram que a base natural, a L-hiosciamina, atua sobre a iris, o coração e as glandulas, com quasi o dobro da intensidade da atropina, sendo aproximadamente 30 vezes mais energética que a D-hiosciamina.

Ao que parece, a atropina, do mesmo modo que outros compostos recémicos, só existe em estado sólido, porém, quando dissolvida na agua, desdobra-se nos dois antipodas óticos, atuando sobre os órgãos nervosos periféricos quasi que exclusivamente por meio do componente sinistrógiro, ao passo que o dextrógiro praticamente não desenvolve ação alguma. Portanto, ao empregarmos um soluto de atropina na prática oftalmológica, apenas uma das metades é que exerce os efeitos conhecidos.

**A escopolmina ou hioscina:** que é o mais venenoso dos alcaloides citados neste grupo, só possui alguns dos efeitos periféricos da atropina. Dilata a pupila e paralisa a acomodação com rapidez ainda maior, porém a ação é mais fugaz. Aplica-se em solutos de 0,1 a 0,2%, sob a forma de bromidrato.

**A duboisina:** extraída de uma Solanácea australiana, demonstrou ser uma mistura de hiosciamina e escopolamina; é usada sob a forma de sulfato em solução a  $\frac{1}{2}\%$ . É de efeito mais intenso que atropina, porém de ação mais irregular e eliminação bastante demorada.

**A euftalmina (eucatropina):** de constituição afim à cocaína B (sucedaneo da cocaína), quasi não influencia a acomodação. É muito usada como midriático para exame oftalmoscópico, sendo que 1 ou 2 gótas a 5% produz midriase por 30 minutos, passando o efeito após 2 horas. Raramente age sobre a tensão ocular.

**A cicloplegina:** ou benziloil-amino-etanol, é desde 1938 conhecido como midriático, anestésico local e antiespasmódico; teve sua propriedade ciclopégica descrita em 1944 por estudos de Hilton Rocha e S.

Americano Freire. Age como parassimpaticolítico, de modo idêntico à atropina e homatropina. Possui portanto ao mesmo tempo as propriedades da atropina, homatropina e cocaína. A ciclopégia é obtida geralmente em 20 minutos, perdurando por 8 horas, em média, e a midriase aparece mais lentamente que a ciclopégia. É de efeito mais intenso sobre as íris claras e em solução a 3% é anestésica da cornea humana, porém com menor intensidade e duração que a solução a 5% de cocaína. Associado ao sulfato de benzedrina, o cloridrato de benziloil-dietil-amino-etanol melhora e abrevia o aparecimento da midriase. Tem o inconveniente de provocar irritação ocular, por isso, deve o seu uso ser precedido da instilação de uma gota de néotutocaina a 0,5%. Sua ação pode ser completamente neutralizada pela pomada de eserina a 0,5%. Para combater as pequenas lipotimias, pode-se empregar a cafeína.

**Di-n-butilcarbaminoilcolina:** foi descrita por Swan e White como derivada da carbaminoilcolina (doril) pela substituição de um NH<sub>2</sub> por N = C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; esta substituição seria responsável pela inversão dos efeitos do doril, transformando-o em midriático e ciclopérgico.

**Dibutolina:** derivada da di-n-butilcarbaminoicolina, pela substituição de um CH<sub>3</sub> por um C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, é de efeito mais intenso; por ser um cloreto irritante para o olho, foi empregada sob a forma de sulfato de dibutolina, que é melhor tolerado.

Passemos agora a descrever as drogas midriáticas que não agem, ou pouco agem, sobre a acomodação:

**Adrenalina (epinefrina, suprarrenina):** Após os estudos de Addison (1855) descrevendo a doença que tem o seu nome, e de Brown (1857) determinando a pequena sobrevivência dos animais submetidos à ablcação total das glândulas suprarrenais, Oliver e Schäfer (1894) verificaram que os extratos destas glândulas possuíam a propriedade de elevar a pressão arterial.

O princípio ativo correspondente somente foi identificado por Fürth (1900) e Takamine (1901), que lhe deram o nome de suprarrenina e adrenalina, respectivamente. Ambos designaram a mesma substância com a fórmula C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>, porém, atualmente prevalece a denominação de Takamine, por ter sido ele o primeiro a obter o hormônio em estado cristalino e de absoluta pureza química.

Apresenta-se a adrenalina, como muitos outros compostos orgânicos, em duas variedades óticas com efeitos fisiológicos diversos: a variedade ativa é sinistrógira, ao passo que a dextrógira é biologicamente inativa.

A adrenalina é excitante das fibras nervosas simpáticas (adrenérgicas), sendo que seus efeitos se manifestam em todos os órgãos providos de inervação adrenérgica, provocando contração ou hiperfusão em alguns e o contrário em outros. O principal efeito da adrenalina é observado sobre os vasos sanguíneos, sob a forma de vaso-constricção, sendo que o espasmo vascular se faz sentir também nas veias, como nas artérias e capilares. Devido a isto, as injeções de adrenalina exercem grande influência sobre a pressão arterial, mesmo que transitória.

Age sobre as fibras radiais da íris devido à excitação das terminações do simpático, provocando portanto a dilatação pupilar.

É usada em oftalmologia como midriático e isquemiante, tanto nas intervenções cirúrgicas como nos processos inflamatórios; atua sobre a tensão ocular provocando a sua baixa, que é apreciável quando aplicada em injeção retro-bulbar. As soluções para instilação ocular são feitas na base de 1/5.000 a 1/10.000.

Weekers, Joiris e Bonhomme após minucioso estudo chegaram às seguintes conclusões: 1) em oftalmologia uma das principais indicações da adrenalina reside no seu poderoso efeito midriático — 2) é possível obter efeitos midriáticos correspondentes às exigências da clínica, e independente do recurso de injeções sub-conjuntivais — 3) a concentração ótima para o efeito midriático é de 2% — 4) a solução será tanto quanto possível isotônica e iso-PH.

**A cocaína:** é o princípio ativo das folhas do *Erytroxylon coca*, arbusto que cresce principalmente no Perú e Bolívia. Tem por fórmula C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>N, e do mesmo modo que os alcaloides do grupo da atropina, comporta-se como um éster passível de fácil desdobramento. É um dos poucos alcaloides vegetais que produzem efeitos locais acentuados, pois, já em solução muito diluída paralisa as terminações nervosas sensitivas, gerando analgesia e anestesia. Esta ação só perdura enquanto as fibras terminais estiverem impregnadas da solução (média 10 a 20 minutos), sendo mais transitória nos pontos em que há circulação intensa e onde, portanto, o alcaloide é logo arrastado pela corrente sanguínea. Suprimindo-se esta por meio da adrenalina, a ação anestésica pode ser bastante prolongada. A paralisia atinge em primeiro lugar as fibras nervosas que transmitem a sensibilidade à dor, persistindo por certo tempo ainda a percepção táctil e a térmica.

Quando instilada no olho uma solução a 4% de cloridrato de cocaína, provoca inicialmente leve ardor, sobrevindo a seguir sensação de frio e ao cabo de 3 a 4 minutos a cornea e a conjuntiva ficam completamente insensíveis; após 20 a 30 minutos a pupila se dilata razavelmente e a acomodação pouco é influenciada.

A anestesia é consequente à paralisia das ramificações terminais do trigemio e a midriase devido à propriedade simpaticomimética. Os autores que acreditam na existência da amino-oxidase, acham que a midriase é consequente à inibição deste fermento pela cocaína.

A cocaína diminui ligeiramente a tensão ocular e tem o inconveniente de descamar o epitélio da cornea, não devendo por isso, ser empregada com abuso.

**Efedrina:** é um alcaloide isolado por Nagel (1887) da Ephedra vulgaris (Gnetaceae), planta encontrada largamente na China.

Corresponde quimicamente à fenilmetiletanolmetilamina  $C_6H_5CH(OH)CHCH_3NH.CH_3$ , diferenciando-se da adrenalina unicamente pelo alongamento da cadeia lateral por um grupo metílico e pela ausência dos dois oxidrilicos do nucleo benzénico. Parece que é por este último motivo que a efedrina possui maior estabilidade e se mostra muito menos tóxica, sendo que os efeitos são menos rápidos, porém, têm maior duração.

Como a adrenalina, uma gota de solução a 5% dilata a pupila em 40 minutos sem afetar a acomodação, contrai os vasos sanguíneos conjuntivais e a tensão ocular pouco ou nada é influenciada.

**Efetona:** é a efedrina sintética (racêmica), apresentando as mesmas ações biológicas e terapêuticas, sendo porém menos ativa.

**Benzedrina:** (Beta sulfato de phenyl isopropylamina), foi incorporada à prática oftalmológica em 1937. Não é ciclopégica mas segundo Myerson e Thau, Beach e Mc Adams, permite, quando empregada juntamente com a homatropina ou atropina, que quantidades bem menores produzam igual efeito ciclopégico e por tempo muito menor.

Sendo uma droga simpaticomimética, outras substâncias afins foram experimentadas, tendo o prof. Moacyr Alvaro relatado que no congresso da American Academy of Ophthalmology em 1938 "diversos oculistas referiram os resultados favoráveis em tudo semelhantes aos da benzedrina, obtidos com a substância denominada **Paredrina** (p-hydroxy-a-metil phenethylamina-hidrobrônlica), bem como o uso

por Castroviejo da solução de adrenalina a 1:500. Substancias adrenérgicas que são, a benzedrina e a paredrina provocam intensa vaso-constrição local, devendo ser este o efeito mais util na cicloplegia, acrescido, porém, de ligeira ação ativa na paralisia da acomodação, cuja média segundo Thorne e Murphrey é de 0.75 D. quando usadas isoladamente.

**Veritol:** substancia sintética pertencente ao grupo da adrenalina, Beta (p-oxifenil)isopropilmetilamina.

De ação complexa, ainda não bem conhecida, provoca aumento da pressão sanguínea e do hemo-dinamismo na circulação insuficiente. Instilada no olho, em solução a 3 %, produz midriase e aumento da fenda palpebral. A duração do seu efeito é inferior a dos outros midriáticos, não abole os reflexos pupilares, não modifica a sensibilidade da cornea, não altera a tensão intra-ocular nem a refração. É bem tolerado nos tecidos e age como simpaticomimético estimulante.

**Néo-sinefrina:** (cloridrato), produz midriase rápida. É usada em soluções de 0,25 a 2 %, e para prolongar sua ação, Heath propôs a administração sob forma de emulsão. Tem pouca ação sobre a acomodação e provoca ligeira queda da pressão ocular.

De acordo com Gifford, seria o mais poderoso midriático para as pupilas resistentes à atropina.

**Platifilin:** -- Khluser estudou as propriedades farmacológicas do platifilin (1940), observando midriase satisfatória, sem aumento da tensão ocular ou lesão para o lado da cornea.

Aconselha o seu uso para oftalmoscopia, em casos de glaucoma, e devido a certa ação analgésica, também, para o tratamento da queratites.

**Glaucosan:** -- Hamburger assim de combater o glaucoma empregava a epinefrina por via sub-conjuntival, porém, desejando afastar os inconvenientes desta droga, utilizou-se de uma associação da adrenalina sintética dextrogira com metil-amino-aceto-pirocatequina, a que deu o nome de glaucosan.

**Levoglaucosan:** Hamburger necessitando de uma substancia do tipo do glaucosan, porém de emprego por instalações e não por via sub-conjuntival, associou a adrenalina levógira a 2 % a uma substância inativa (metil-amino-aceto-pirocatequina) e obteve o levoglaucosan.

Devido à intensa midriase que provoca, para os casos de glaucoma primario, Hamburger aconselha a associação do levoglaucosan com o aminoglaucosan, de apreciavel ação miótica.

**Tiramina:** (paraoxifeniletilamina), tambem é uma substancia ativa obtida do extrato do centeio espigado. A tiramina é de propriedades semelhantes à epinefrina, porém bem mais fraca. A associação tiramina-histamina foi observada por Hofe, cujo produto possuya o nome de **tenosina**.

Para terminar, devemos dizer que Berretini descreveu um princípio midriatico e ciclopégico existente na trombeteira. (*Datura arborea* ou *D. faustosa L.*).

#### DROGAS MIÓTICAS

Como vimos anteriormente, podem os mióticos ser divididos de acordo com o modo de ação em 3 grandes grupos: 1) parassimpaticomiméticos estimulantes — 2) inibidores da colinesterase — 3) simpaticolíticos.

— 1) Parassimpaticomiméticos estimulantes:

**Acetilcolina:**  $(CH_3)_3\equiv N \cdot CH^2 \cdot O \cdot COCH_3$ , representa um compet-



nente normal do nosso corpo. (Dale e Dudley, 1929).

Quando posta em liberdade, sofre rapida desintegração por uma esterase contida no sangue (colinesterase), por isso, parece não existir normalmente em estado livre na corrente circulatória.

De acordo com Dale (1913), a atuação da acetilcolina é equivalente à excitação das fibras nervosas parassimpáticas (colinérgicas). Em doses pequenas provoca vaso-dilatação e inibe a atividade cardíaca de modo a caír a pressão arterial, aumenta o tonus do útero e da musculatura lisa de todas as porções do tubo gastro-intestinal, exalta as secreções salivar, lacrimal, sudoral, gastrica, pancreática e provoca o estreitamento pupilar. É 500 a 100.000 vezes mais poderosa que a colina. Quando injetada aumenta o tonus dos músculos extrínsecos oculares, de grande importância sobre a variação da tensão ocular. Em doses pequenas (0,1 cc. da sol. a 5 %) produz queda da tensão ocular e em doses maiores (0,5 a 1 cc. da sol. a 5 %) produz aumento. Resultados idênticos, porém melhores (devido ser a acetilcolina muito instável), proporcionam alguns ésteres sintéticos, tais como a mecolil e a carbaminoilcolina ou doril.

**Muscarina:** outra substância que provoca estreitamento pupilar, porém quasi não tem emprego prático devido à sua toxicidade. É um alcaloide encontrado no *Agaricus muscarius* e outros cogumelos do

genero litocybe e Inocybe, constituindo mesmo o antagonista direto da atropina, pois excita os órgãos que ésta paralisa.

Difere da colina por conter um átomo de oxigenio a mais, assim, da oxidação da colina resulta a muscarina artificial.

**Pilocarpina:** deriva do Pilocarpus pinnatifolius (folhas de jaborandi), que é um arbusto existente no Brasil e Paraguai.

O sal comumente usado é o cloridrato de pilocarpina, e quando administrado por via sub-cutanea, na dosagem de 1 a 2 centigramas, produz sensação de calor na cabeça, as carótidas latejam intensamente e após alguns minutos há aumento da secreção glandular com salivação profusa e sudorese copiosa; nota-se também certo aumento da secreção das glândulas lacrimais, na frequencia do pulso, assim como elevação de  $\frac{1}{2}$  a 1 grau na temperatura.

Quando aplicada no olho, provoca estreitamento pupilar e baixa da pressão intra-ocular. Atua de modo identico à acetilcolina, com a vantagem de não ser atingida pela colinesterase, provocando mióse duradoura.

É bem tolerada, o que permite o emprego permanente na terapêutica, sendo em oftalmología usada sob a forma de colirio aquoso ou graxo da dosagem de 1 a 2 %.

**Mecolil:**  $(CH_3)_3\overset{N}{=}\text{SH}_2.\underset{\underset{|}{OH}}{CH(CH_3).O.COCH_3}$  (acetil-beta-m-

tilcolina ou hipotan), produz mióse e age sobre a acomodação na dose de 10 a 20 %. Foi empregada por Clarke no combate ao glaucoma, só, ou combinada com a prostigmina. É menos rapidamente hidrolisada pela colinesterase do que a acetilcolina. Angel e Von Grolmann fizeram uso de injeções sub-conjuntivais (5 mgrs.).

**Doril:** cloreto de carbaminoilcolina),

$(CH_3)_3\overset{N}{=}\text{CH}_2.\underset{\underset{|}{OH}}{\text{CH}_2.O.CONH_2}$ .

é uma droga sintética, introduzida em 1932 como substituto de maior ação da acetilcolina. É o mais poderoso e o mais tóxico dos derivados da colina. Produz mióse, ciclotonia e diminui a pressão intra-ocular, sendo usada como um agente no tratamento do glaucoma. Tem grande afinidade pela água e baixa afinidade pelos lípidos. Penetra na cornea humana normal e cornea do coelho mais rapidamente quando ad-

ministrada em suspensão em óleo de oliva, puro, ou com base de petrolato, do que quando usada em simples solução aquosa, ou ainda quando contendo cloreto de zefiran, ou em pomadas bases contendo gordura de lanolina hidrica.

De acordo com experiencias realizadas, em casos de glaucoma, para o controle da tensão e prevenção da diminuição mostrou-se mais eficiente que a pilocarpina na dose de 1,5 %, podendo deste modo ser administrada menos frequentemente.

Riker e colaboradores determinaram que d'entre os ésteres sintéticos da colina, a carbaminoilcolina possue certa ação de inibição da colinesterase. É de indicações identicas às da eserina.

**Furmetidio:** (iodureto de furfural-trimetil-amonio), não se desdobra pela colinesterase. Foi introduzido em 1940 por Fellows e Ligington e estudado por Myerson e Thau como arma anti-glaucomatosa, tendo sido observada mióse maxima entre 5 a 7 minutos com solução a 10 %. Nesta dose é ligeiramente mais eficiente que uma solução de pilocarpina a 2 %, em casos de glaucoma crônico, sendo de tanta eficiencia no glaucoma agudo quanto à combinação mecolil-prostigmina, e mais eficaz no chamado glaucoma agudo tardio. Vidal e Malbran (1945), estudando esta droga, chegaram à conclusão que o iodureto de furfural-trimetil-amonio a 5 % tem ação identica a todos os parassimpaticomiméticos, porém de efeito mais rapido e fugaz, com a desvantagem de elevar inicialmente a tensão ocular.

**Iricclina:** ou carbaminoil-metilcolina, pode ser empregada por meio de instilação a 1 e 2 %.

**A -metilacetilcolina:** foi empregada em solução a 10 %, por instilações e injeções sub-conjuntivais em coelhos.

**Histamina:** (beta-imidazotiletilamina), é encontrada no esporão do centeio espigado sob a forma de "amina".

É de ação farmacologica multiforme, sendo que em altas doses provoca contratura das fibras musculares lisas e estriadas, e em pequenas doses provoca queda da pressão arterial por vaso-dilatação geral. É energico excitante periférico do parassimpático. A histamina deve o complexo de reações vasculares, nervosas, tróficas, produzidas pelos revulsivos, e ligadas ao desaparecimento da dor e à cura do processo inflamatório, sendo que as propriedades analgésicas locais são obtidas com doses minimas (decimiligramas). Também tem importância na produção dos fenomenos alérgicos e de choque anafilático.

Foi empregada por Hamburger sob o nome de **aminoglaucosan** (solução de histamina de  $\frac{1}{2}$  a 10 %), que em instilações ou injeções sub-conjuntivais de 0,5 a 1 mgr. é de poderosa ação miótica, porém tem o inconveniente de provocar intensa vaso-dilatação, motivo este que levou Hamburger, para o combate ao glaucoma, a empregar o glaucosan e o levoglaucosan, e Hofe a tiramina, drogas estas simpaticomiméticas estimulantes, portanto de ação midriática.

### — 2) Inibidores da colinesterase.

**Eserina:** também conhecida pelo nome de fisostigmina, é um alcaloide que se encontra nas sementes da fava de Calbar ou "Phystostigma venenosum", Papilionácea originária da África Ocidental.

A fisostigmina pertence ao grupo dos agentes parassimpaticomiméticos inibidores da colinesterase, permitindo um efeito mais prolongado da cetylcolina.

Inibe o sistema nervoso central, podendo provocar a morte por parada da respiração. Provoca contração de todo o tubo gastro-intestinal, exalta a secreção de várias glandulas, especialmente das salivares, e retarda o pulso em virtude da excitação da porção cardíaca do pneumogastrico.

Quando instilada no olho uma solução de salicilato de eserina a  $\frac{1}{2}\%$ , a pupila começa a contrair-se após 5 a 10 minutos, e decorrida  $\frac{1}{2}$  hora atinge o seu máximo, assim permanecendo durante 12 a 14 horas. Logo após à mióse há contração do músculo ciliar, cuja volta à normalidade é mais rápida do que a iris, de modo que o espasmo do músculo ciliar dura somente poucas horas. A pressão intra-ocular diminui, principalmente porque a isquemia do órgão reduz a secreção do humor aquoso.

Na terapêutica oftalmológica é empregada para combater o glaucoma, abreviar o desagradável e longo período da dilatação da atropina e para combater a paralisia da acomodação produzida por causas outras.

Usa-se também o sulfato e o bromidrato de eserina, porém, alternam-se com mais facilidade que o salicilato.

**Prostigmina:** produto sintético, tem como a eserina a propriedade de promover a peristalse intestinal sem a ação prejudicial desta sobre o coração, vasos, centros nervosos, e não produz espasmo do músculo ciliar. É usada como bromidrato de prostigmina na dose de 3 a 5 %. Malbran não aconselha seu uso isolado para combater o glaucoma, sendo que neste caso Clarke recomenda associação com o mecolil.

D. F. P.: (di-isopropyl-fluorophosphato), foi conhecido após o erlatorio dos estudos feitos por Leopold e Comroe (1946), sobre a ação do D.F.P. em olhos normais e glaucomatosos.

Possue efeito muscarinico pela inibição da colinesterase, sendo de efeito miótico mais poderoso e prolongado que a eserina e prostigmina, portanto o mais eficiente dos mióticos conhecidos.

Produz mióse que perdura por 27 dias e o espasmo ciliar desaparece 48 horas após a instilação. Leopold e Comroe relataram a baixa da tensão em olhos normais após a instilação, ao passo que Von Sallmann e Dillon observaram aumento da pressão intra-ocular em experiencias feitas em coelhos. Em pacientes predispostos ao glaucoma, devido à um angulo anatomicamente estreito, a dilatação capilar e aumento da permeabilidade, associados ao edema do corpo ciliar, explicam a precipitação de ataques de glaucoma agudo pelo uso do D.F.P. Por este motivo, não é de uso recomendado em casos de glaucoma com angulo estreito, tendo sua melhor indicação em casos de afaquia e glaucoma de angulo largo.

Encontra-se ainda no campo da observação.

É instavel em soluções aquosas, sendo usado em dosagem de 0,035 a 0,1 %. Quilliam (1947), determinou que uma solução de D.F.P. a 0,1 % é mais ativa do que a de eserina a 1 %. Leopold e Comroe (1946), observaram queda na tensão em 36 de 78 olhos em que houve falha da pilocarpina e eserina. Marr relata o resultado, ciò uso desta droga, em 32 olhos com glaucoma crônico (1947). O uso prévio de pilocarpina a 1 e 2 %, eserina 0,25 % e furmetidio a 10 % foi ineficiente para o controle da doença. O D.F.P. foi usado a 0,05 e 0,1 %, sendo que a frequencia das instilações variaram de 1 vez cada 2 dias a 2 vezes ao dia. Foi capaz de manter a tensão abaixo de 30 mm. Hg. (Schiötz) por 4 meses em somente 5 olhos (16 %). A droga foi ineficiente nos restantes 27 olhos, sendo que em 3 destes foi suspensa logo de inicio em consequencia da dôr ocular apresentada. N'outro paciente foi necessaria a administração de morfina, na primeira noite, afim de aliviar a dôr. Em 3 pacientes a visão ficou bastante reduzida pelo D.F.P., devido à mioptia artificial provocada pelo espasmo ciliar, sendo que num doente não incluido nesta série, tal foi a tração da coroide e retina que houve ocorrência de descolamento desta membrana.

Conclue o autor que o D.F.P., nas concentrações usadas, não é eficiente para o controle do glaucoma crônico nos casos em que houve falha por outros mióticos, e que seu uso nem sempre é inócuo.

Entre nós, observações feitas na Clínica de Glaucoma do Centro de Estudos de Oftalmologia e orientadas pelo dr. Renato de Toledo, concordaram plenamente com as dos outros autores. Foi usado o "Floropryl", solução oleosa de D.F.P. Merck a 0.1 %. A vantagem da solução oleosa sobre a aquosa é de ser mais estavel (3 meses para a oleosa e 1 semana para a aquosa), sendo que nas soluções recém-preparadas. O efeito é o mesmo tanto para a aquosa como para a oleosa. O miótico foi instilado em olhos com hipertensão, sendo observados após 30 minutos o estado dos vasos conjuntivais, ciliares e da pupila. De 28 olhos examinados, em 19 o medicamento foi eficiente, com baixa de 4 a 40 mm. Hg. sendo ineficiente em 9 olhos. O resultado foi o seguinte:

em 7 olhos a baixa foi de 4 mm. Hg.

3	6
1	7
2	9
1	11
1	13
1	15
1	17
1	18
1	40

Nos pacientes em que a baixa foi de 18 e 40 mm. Hg., o medicamento foi instilado 2 vezes nessa meia hora.

Mesmo nos casos em que o resultado sobre a tensão não foi muito satisfatório, após os 30 minutos, os olhos apresentavam hiperemia conjuntival mais ou menos intensa e pupila puntiforme. Não foi observada relação entre a mióse e a alteração da tensão. A resposta pupilar está mais em relação com o estado da íris, sendo menos acentuada nos casos de atrofia avançada da membrana.

Alguns pacientes, acusaram ligeiro desconforto, nos primeiros minutos após à instilação, e outros necessitaram abandonar o tratamento em virtude da perturbação visual, consequente ao espasmo ciliar.

Também foi observado o comportamento da tensão, nos dias imediatos ao da prova, sendo que de 17 olhos examinados, em 15 houve manutenção ou acentuação da queda, às vezes grande. Destes 15 casos, em 12 a tensão era incontrolável com os outros mióticos usados (eserina, pilocarpina), e nos 3 restantes a tensão era mantida em nível normal com pilocarpina, de 3 a 6 vezes ao dia. Nos dois casos em que o D.F.P. foi ineficiente, também eram incontroláveis com os outros mióticos.

Dos casos em que o D.F.P. foi eficiente, 11 eram de glaucoma crônico simples e 4 de inflamatório crônico, sendo que nos dois em que a droga não agiu, 1 era crônico simples e 4 de inflamatório crônico.

Em 5 pacientes foi feito um estudo comparativo entre o D.F.P. e a eserina oleosa a 0,5 % sendo observado o efeito; tanto imediato como nas duas subsequentes o efeito do D.F.P. foi mais de 2 vezes maior que o da eserina, quanto à intensidade, e maior ainda quanto à duração.

### 3) Simpaticolíticos.

**A ergotamina:** extraída por Stoll (1922), é uma substância ativa obtida do centeio espigado. Produz mióse mínima.

O ginergeno (tartrato de ergotamina), é empregado em injeções hipodérmicas e "per os", em comprimidos. Assim como a ergotoxina, paralisa ou impede a ação adrenégica sobre o dilatador da íris, mecanismo este, parece devido ao bloqueio sobre a ação da simpatina E. Parece ter também certa ação excitante sobre o parassimpático.

**A ergotoxina:** também deriva do centeio espigado, e age de modo identico aos extratos totais do centeio.

### 4) ESTABILIZAÇÃO DOS COLÍRIOS

A fim de não haver irritação das terminações sensitivas, todo o colírio deve ser isotônico e possuir um pH semelhante ao das lágrimas, porém compatível com a eficiência dos mesmos. O pH. das lágrimas varia de 7,2 a 8,4. Para a nutrição da córnea entra em jogo um processo de simples difusão do fluido intra-ocular, e como o fluido intra-ocular é um dialisado de todos os vasos sanguíneos do olho, comprehende-se que esta difusão pode ser feita diretamente do plexo vascular que circunda o limbo ou indiretamente do fluido da câmara anterior.

O endotélio da córnea é muito pouco permeável, pois impede a passagem da água mesmo sob pressão de 200 mm. Hg.. A membrana de Descemet é extremamente permeável, e se o endotélio for removido ou destruído o líquido passa rapidamente para a substância própria da córnea, que se edemacia, tornando-se opaca. No estado normal, o epitélio e o endotélio estando intatos, a córnea não permite a passagem da água através destas camadas de dentro para fora, porém a difusão é perfeitamente viável de fora para dentro.

A difusão ocular é de grande importância terapêutica, pois, por este fenômeno, é que drogas tais como a atropina e eserina penetram na câmara anterior.

A concentração de uma droga no interior do olho, é muito inferior à da ocasião da instilação, pois uma solução a 1 % de atropina, quan-

do atinge o humor aquoso, age fisiologicamente como si estivesse na concentração de 1 para 120.000.

A passagem da droga é trans-corneal, e não por absorção através dos vasos sanguíneos perilimbicos. O processo da difusão pode ser acelerado se forças osmóticas são empregadas como adjuvantes, como pelo uso de soluções hipotônicas, ou se as soluções são impelidas pela eletrosmose.

A permeabilidade cornea varia de acordo com o pH. do colírio empregado. O efeito do pH. nas soluções oftalmicas, é de grande importância. Assim é, que soluções aquosas da maioria dos sais alcaloides, são mais estaveis em pH. de 2 a 3, e sofrem hidrólise e decomposição em pH. de 7 a 7.4 que é o nível requerido para melhor atividade. De acordo com as experiências, o sulfato de atropina é de ação mais intensa, mais rápida e duradoura quando empregado em solução alcalina, ao passo que a pilocarpina é de efeito mais duradouro quando empregada em meio ácido.

Problema de real importância é a questão da estabilização dos colírios, pois as soluções ficam facilmente alteradas com a contaminação por fungos e bactérias.

Uma das substâncias que tem sido usadas em soluções oftalmicas, é o ácido borico, porém ele tem a propriedade de retardar o crescimento dos micro-organismos por determinado período, mas não provoca a sua destruição. Vários ésteres do ácido benzoico têm sido experimentados e recomendados por Hasler, sendo que Arrigoni indica o uso da combinação do metil e propil-p-hidrobenzoato. Estes ésteres retardam o crescimento dos fungos, porém não inibem as bactérias.

Também foi empregado o método da esterilização periódica, em autoclave, mas deve ser levado em consideração que a temperatura em questão provoca acentuada deteriorização em caso de sais alcaloides, e que o uso repetido da autoclave diminui sensivelmente a potência da droga.

Uma solução oftalmica ideal, deve apresentar-se completamente livre de micro-organismos, não ser irritante, deve ser estavel e possuir ótima atividade.

Tem sido recomendado por Milton Skolaut, adição às soluções oftalmicas do cloreto de benzalkonium (cloreto de zephiran), em solução de 1:5.000. Esta droga é bem aceita pelas soluções oftalmicas, não provoca irritação ocular, é ativa mesmo em altas diluições pela lagrimas, tem grande poder germicida, é estavel, mantém sua atividade indefinidamente e não é afetada pelo frio ou calor.

Quimicamente é compativel com a maioria das drogas, sendo que exceções dignas de nota são: nitrato de pilocarpina, nitrato de prata, sulfatiazol, fluoresceina, e ácido borico em concentração proxima à saturação. O salicilato de fisostigmina (eserina) é quimicamente incompatible com o cloreto de benzalkonium, devendo ser substituído pelo sulfato de fisostigmina.

Devido à baixa tensão superficial, soluções de cloreto de benzalkonium, aumentam a permeabilidade da cornea e provocam mais rápida ação de outras drogas presentes nas mesmas. Isto explica o seu uso por O'Brien e Swan ao empregar o cloreto de carbaminoilcolina (doril).

Eis algumas formulas, de midriáticos e mióticos, recomendadas por Skolaut:

**Solução de sulfato de atropina a 1 %:** sulfato de atropina 10 gm., fosfato ácido de sódio, anidro 4 gm., fosfato disódico, anidro 4,7 gm., cloreto de sódio 3,4 gm., sol. de cloreto de benzalkonium 1:5.000 q. s. 1.000 cc.

**Solução de bromidrato de homatropina a 2 %:** bromidrato de homatropina 20 gm., fosfato ácido de sódio, anidro 4 gm., fosfato ácido disódico, anidro 4,7 gm., cloreto de sódio 1 gm., sol. de cloreto de benzalkonium 1:5.000 q. s. 1.000 cc.

**Solução de bromidrato de escopolamina a 0,5%:** bromidrato de escopolamina 5 gm., fosfato ácido de potássio 1,9 gm., fosfato disódico, anidro 8,1 gm., cloreto de sódio 3 gm., sol. de cloreto de benzalkonium 1:5.000 q. s. 1.000 cc.

**Solução de cloridrato de eucatropina (euftalmina) a 5 % — hipertônica:** cloridrato de eucatropina 50 gm., fosfato ácido de sódio, anidro 4 gm., fosfato disódico, anidro 4,7 gm., sol. de cloreto de benzalkonium 1:5.000 q. s. 1.000 cc.

**Solução de cloridrato de cocaína a 4 % — hipertônica:** cloridrato de cocaína 40 gm., ácido borico 5 gm., sol. de cloreto de benzalkonium 1:5.000 q. s. 1.000 cc.

**Solução de neu-sinefrina a 1 %:** sol. oftalmica de cloridrato de neosinefrina 10 % 4 cc., ácido borico 0,7 gm., sol. de cloreto de benzalkonium 1:5.000 q. s. 40 cc.

**Solução de cloridrato de pilocarpina a 2 %:** cloridrato de pilocarpina 20 gm., fosfato ácido de sódio, anidro 4 gm., fosfato disódico, anidro 4,7 gm., cloreto de sódio 0,4 gm., sol. de cloreto de benzalkonium a 1:5.000 q. s. 1.000 cc.

**Solução de sulfato de fisostigmina a 0,25 %:** sulfato de fisostigmina 2,5 gm., ácido borico 13 gm., bisulfito de sódio 1 gm., sol. de cloreto de benzalkonium 1:5.000 q. s. 1.000 cc.

REFERENCIAS

- ALVARO, M. E. — Boletim da Sociedade de Medicina e Cirurgia de São Paulo — 1939 — Fev. — n.<sup>o</sup> 2.
- BALADO, M. — Archivos de Oftalmologia de Buenos Aires — Março 1936.
- BERRETINI, G. L. — Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, vol. 4, n.<sup>o</sup> 1, fev. 1941.
- BEST-TAYLOR — As bases Fisiologicas da Pratica Medica.
- CORI, R. e WIECHMANN, R. — Omnia Medica — Out. 1937.
- CRISP, W. H. — Ophthalmologia Ibero-American — vol. 4.<sup>o</sup> — n.<sup>o</sup> 1 — 1942.
- DUKE-ELDER — Text Book of Ophthalmology.
- FREIRE, A. S. e ROCHA, H. — Ophtalmos — vol. 3.<sup>o</sup> — 1944.
- HÖBER, R. — Fisiologia Humana.
- KESTENBAUM — Clinical Methods of Neuro-ophthalmologic Examination.
- KHLUSER, G. P. — Viestnik Ophth., 1940, v. 17-p. 57.
- MAGITOT, A. — Physiologie Oculaire Clinique.
- MALBRAN, J. — Ophthalmologia Ibero-American — vol. 6.<sup>o</sup> — n.<sup>o</sup> 1.
- MARFORI, PIO — Tratado de Farmacologia e Terapeutica.
- MARR, W. G. — Am. J. Ophth. — 30:1423-1426 — Nov. 1947.
- MENDONÇA DE BARROS, J. — Arquivos Brasileiros de Oftalmologia — vol. 2.<sup>o</sup> — n.<sup>o</sup> 1 — 1948.
- MONTALVÁN, P. — Amer. Jour. of Ophth. — vol. 26 — n.<sup>o</sup> 1, jan. 1943.
- MYERSON, A. e THAU, W. — Arch. of Ophth., 1940 — v. 24 — out.
- O'BRIEN, C. S. and SWAN, K. C. — Archives of Ophthalmology — Feb. 1942.
- OSORIO, L. A. — Ophtalmos — Vol. 1 — n.<sup>o</sup> 3 — 1940
- POULSSON, E. — Tratado de Farmacologia.
- REDSLOB, M. E. — Annales d'Oculistique — Jan. 1938.
- ROCHA, H. — 2.<sup>o</sup> Congresso Pan-Americano de Oftalmologia — Comunicaciones — Tomo 2. — 1945 — p. 149.
- ROLIM, R. — Revista Brasileira de Oftalmologia — Set. 1942.
- RUSSO, A. — Am. Jou. of Ophth. — Feb. 939.
- SCHEIE, H. G. — Transactions Am. Ac. of Ophth. and Otolaryng. — Jan.-Febr. 1949.
- SKOLAUT, M. W. — Bulletin of Am. Soc. of Hosp. Pharm. vol. 5, n.<sup>o</sup> 4.
- SUDRANSKI, H. F. — Arch. Ophthalm. 1938, v. 20 — Out.
- SWAN, K. C. — Archives of Ophthalmology — 1943 — v. 30 — p. 591.
- TOLEDO, R. — Ophthalmologia Ibero-American — vol. 3.<sup>o</sup> — n.<sup>o</sup> 2 — 1941.
- TOLEDO, R. — Observações sobre o emprego do D. F. P. no tratamento do glaucoma.
- TOLEDO, S. A. — Sobre o cloridrato de benzilol-dietil-amino-etanol.
- VAN DYKE, H. B. — Archives of Ophthalmology — 1947 — v. 38 — p. 145.
- WALSH, F. B. — Clinical Neuro-Ophthalmology.
- WEEKERS, L. — JOIRIS, P. — BONHOMME, F. — Bull. Soc. Belge d'Opt. — 1938 — n.<sup>o</sup> 77.