

Variação do volume de gotas de colírios lubrificantes disponíveis no mercado brasileiro

Variation in the volume of lubricating eyedrops available in the brazilian market

Vitorugo Silvestre Nascimento¹, Priscila Cardoso Cristovam², Joyce Luciana Covre², José Álvaro Pereira Gomes², Denise de Freitas², Vagner Rogério dos Santos^{2,3}

RESUMO

Objetivo: Avaliar a variação intra e interexaminadores do volume de gotas dispensados de frascos de colírios lubrificantes disponíveis no mercado. **Métodos:** Foram estudados cinco frascos de colírios lubrificantes e dezenove voluntários participaram deste estudo. A massa média de gotas de 20µl dos colírios foi obtida utilizando micropipeta e balança de precisão e como padrão para comparação com a massa das gotas obtidas pelos voluntários. Cinco gotas de cada frasco foram pesadas individualmente com o tubo de colírio perpendicular à balança, usando o primeiro e segundo dedos da mão direita, de forma que a pressão fosse aplicada somente no meio do frasco. Os experimentos foram realizados em uma sala climatizada a temperatura ambiente (21±1°C). **Resultados:** Todos os frascos de colírios apresentaram variação estatisticamente significativa das massas das gotas obtidas pelos examinadores quando comparadas com a massa média padrão de 0,0182±0,0014g, com exceção da comparação entre os dados do colírio A com o colírio D, que não apresentou variação estatisticamente significativa. **Conclusão:** O presente estudo demonstra a ausência de uniformidade das gotas dispensadas pelos frascos de colírios disponíveis no mercado e a sua inadequação à real necessidade, uma vez que as gotas dispensadas são maiores do que o indicado. Esse fato torna-se um problema quando se trata de período de tratamento prolongado, especialmente com colírios dispendiosos como os indicados para a terapêutica do glaucoma. Nesse sentido, a padronização das gotas de colírios se faz necessária.

Descritores: Lubrificantes oftálmicos/administração & dosagem; Soluções oftálmicas/administração & dosagem; Instilação de medicamentos

ABSTRACT

Objective: To evaluate the intra and inter variations of eye drops volume dispensed from bottles available on the market. **Methods:** Five bottles of lubricant eye drops were studied and nineteen volunteers participated in this study. The average mass from 20µl of eye drops was obtained using accuracy micropipette and balance, and used as standard for comparison with the mass of the drops obtained by the volunteers. Five drops of each vial were individually weighed with the tube perpendicular to the balance, using the first and second fingers of the right hand, so that the pressure was applied only in the middle of the flask. The experiments were performed in a room temperature (21±1°C). **Results:** All eye drops bottles showed a statistically significant variation on masses of the drops obtained by examiners when compared with the standard average weight of 0.0182±0,0014g, except when compared A with D eye drops, with no statistically significant variation. **Conclusion:** This study demonstrates the lack of uniformity of drops dispensed by eye drops bottles available in the market and its inadequacy to the real need, since the dispensed drops are larger than indicated. This fact becomes a problem when it comes to long treatment period, especially with expensive drops as indicated for glaucoma therapy. In this sense, the standardization of drops of eye drops is necessary.

Keywords: Lubrificant eye drop/administration & dosage; Ophthalmic solutions/administration & dosage; Instillation, drug

^{1, 2, 3} Universidade Federal de São Paulo (SP), Brasil;

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

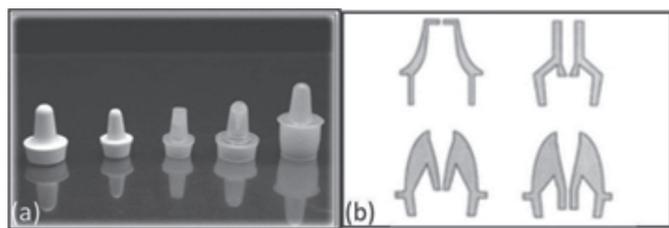
Recebido para publicação em 09/05/2016 - Aceito para publicação em 23/11/2016.

INTRODUÇÃO

A instilação de soluções aquosas no saco conjuntival inferior é a forma de administração de fármacos mais utilizada para tratar doenças da visão, uma vez que a aplicação é fácil e bem tolerada quando feita de forma correta⁽¹⁻³⁾. O volume instilado determina fortemente a ação terapêutica do fármaco e pode acarretar efeitos adversos devido à absorção sistêmica. No estudo realizado por Kumar *et al.* (2011)⁽⁴⁾, verificou-se que o volume em torno de 20µl é ideal para tratamento oftalmológico em gotas e acima de 25µL causam desperdício de fármaco, pois o filme lacrimal não suporta volume maior que 20µL^(1, 4).

O excesso de volume da gota na instalação, associado à falta de orientação para utilização correta dos colírios, aumenta a possibilidade de absorção sistêmica e o risco de efeitos adversos indesejados. O reflexo de piscar decorrente a um maior volume da gota aplicada, aumenta em até quatro vezes o fluxo de fármaco que é drenado pelo canal lacrimal, o que promove uma maior absorção sistêmica e, concomitantemente, estimula o lacrimajamento diminuindo a quantidade de fármaco absorvido na câmara anterior^(1, 5-7). A maioria das soluções oftalmológicas está disponível atualmente em frascos de 5,10 ou 15 mililitros (ml) e dispensam gotas com volumes que variam de 25 até 70µL (média de 40µL)^(2, 4, 8).

O volume das gotas dispensadas de um frasco de colírio depende de vários fatores, dentre os quais: A) As propriedades físico-químicas da solução (tensão superficial, viscosidade e densidade)^(4, 5, 9, 10); B) O *design* do frasco juntamente com sua geometria, o material com que o frasco é fabricado, a rigidez do mesmo (resistência à força aplicada) e, principalmente, o diâmetro do orifício externo do bico conta-gotas, os quais são importantes para determinar o volume da gota dispensada (Figura 1)^(3, 5, 9); C) A força empregada na instilação, o manuseio do tubo do colírio pelo paciente, a velocidade de formação da gota e a posição do frasco em relação a superfície ocular também são fatores que influenciam no volume final da gota formada^(5, 6, 11).



Fonte: Adaptado de Van Santvliet L, Ludwig A. Determinants of eye drop size. *Surv Ophthalmol.* 2004;49(2):197-213⁽⁴⁾

Figura 1: Diferentes tipos de bicos conta-gotas (A); secções transversais, diâmetro interno e formato do orifício externo (B)

A falta de uniformidade no volume das gotas dispensadas dos frascos de colírios é um motivo de atenção devido ao desperdício, principalmente quando se trata de colírios dispendiosos como os utilizados para tratamento de pacientes glaucomatosos⁽¹²⁾.

O custo crescente da atenção à saúde tem se tornado um problema preocupante. Na oftalmologia, o glaucoma, por exemplo, tem um impacto financeiro significativo para o sistema público de saúde, pois exige o uso crônico de medicamentos, procedimentos cirúrgicos, consultas e exames complementares fre-

quentes. Além disso, há custos indiretos, como o gasto com o cuidador do deficiente visual e com a reabilitação, a incapacidade para o trabalho, entre outros⁽¹³⁾.

O objetivo desse estudo foi avaliar a variação intra e interexaminadores do volume de gotas dispensados dos frascos de colírios lubrificantes (lágrimas artificiais) de cinco fabricantes disponíveis no mercado brasileiro.

MÉTODOS

Desenho experimental

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, sob o nº CEP 1092211014. O processo metrológico foi realizado em uma sala climatizada a temperatura ambiente de 21°C ± 1°C para evitar flutuações que pudessem interferir nas medidas obtidas. Dezenove voluntários (examinadores) saudáveis, com idades entre 18 e 57 anos (média de 30±12 anos) participaram do estudo. Os critérios de inclusão de voluntários no estudo foram:

- I. Pessoas com plena capacidade física, ou seja, sem nenhuma disfunção neuromotora que pudesse ser um viés para o experimento;
- II. Pessoas sem deficiências cognitivas que pudessem comprometer o entendimento do teste a ser realizado;

Para validação do método, foram utilizados cinco diferentes colírios lubrificantes (lágrimas artificiais) adquiridos em drogarias locais. A escolha por esse tipo de colírio foi baseada no custo e no fácil acesso aos fármacos, a marca e o princípio ativo do fármaco foi feita de forma aleatória, sendo que a concentração e a densidade das soluções não foram levadas em consideração nas análises. Para melhor organização dos dados, os colírios foram denominados aleatoriamente como colírio A, B, C, D e E.

Experimentação

Os testes para obtenção da massa de gotas adquiridas dos frascos de colírios lubrificantes foram realizados em uma balança de precisão (Bioprecisa Electronic Balance FA2104N - Bioprecisa, Curitiba (PR) com resolução de 10⁻⁴g (Figura 2a) para posterior correlação com o volume na comparação entre a massa e o volume dispensado por uma pipeta calibrada (Eppendorf Research - Hamburg, Germany) (Figura 2b). O protocolo do experimento foi estabelecido de forma que os voluntários pudessem aplicar uma pressão com o primeiro e o segundo dedo nas paredes laterais do tubo posicionado perpendicularmente à balança, como ilustrado na figura 3. Cada voluntário dispensou cinco gotas de cada colírio num total de vinte e cinco gotas por voluntário.

Determinação da massa média padrão

Para correlacionar o valor das massas referente as gotas dos colírios obtidas com o volume em microlitros, 20µl±0,02µl foram obtidos com o auxílio de uma micropipeta calibrada por um único examinador, cinco vezes de cada frasco de colírio, e a média das massas obtida foi utilizada como padrão (referência) para correlacionar a massa x volume. A tabela 1 mostra a concentração e composição do princípio ativo de cada colírio (informações da bula).

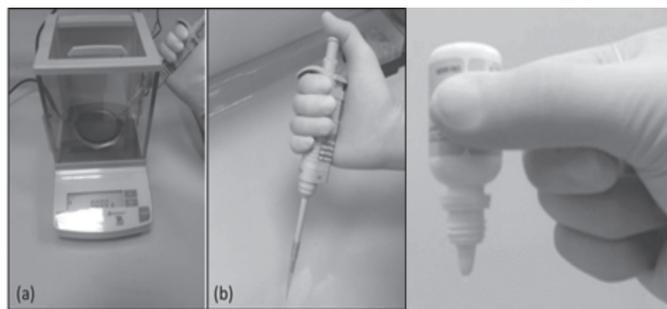


Figura 2: Modelo de apreensão do frasco de colírio em forma de “pinça”

Tabela 1
Composição do princípio ativo dos colírios

Colírio	Composição do princípio ativo
A	Hipromelose 3,2mg/mL
B	Carboximetilcelulose Sódica 5 mg/mL
C	Dextrano 70 1 mg/mL, Hipromelose 3 mg/mL
D	Carboximetilcelulose Sódica 5 mg/mL
E	Dextrana 1,0mg, Hipromelose 3,0mg/mL

Análise estatística

Os dados obtidos foram avaliados através da análise de variância simples (One Way ANOVA) utilizando o *software* SigmaStat (Systat Software - San Jose, California). As comparações foram feitas inter e intraexaminadores e os resultados foram considerados estatisticamente significante quando valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

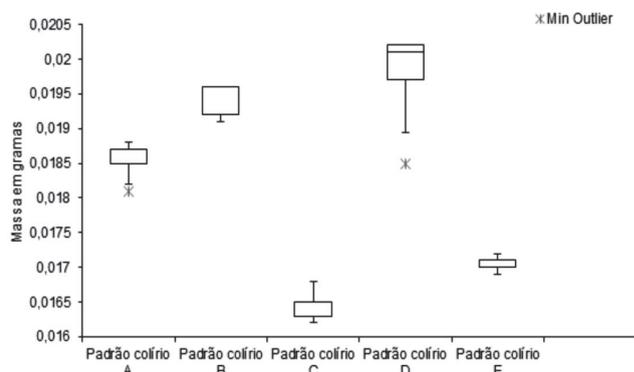
Para estabelecer um padrão de massa em função do volume, 5 gotas de $20 \pm 0,02\mu\text{l}$ foram obtidas com o auxílio de uma micropipeta, por um único examinador, de cada um dos frascos de colírio. Em seguida, foram pesadas uma de cada vez numa balança de precisão. Os valores obtidos estão dispostos na tabela 2 e a sua distribuição pode ser melhor visualizada na figura 4. Para um volume de $20\mu\text{l}$, a massa média de todos os colírios equivale a $0,0182 \pm 0,003\text{g}$.

Tabela 2
Massa média padrão das gotas de colírios (g)

Medida	Colírio A	Colírio B	Colírio C	Colírio D	Colírio E
1	0,0187	0,0191	0,0162	0,0185	0,0170
2	0,0188	0,0192	0,0165	0,0201	0,0170
3	0,0185	0,0196	0,0163	0,0202	0,0172
4	0,0181	0,0196	0,0165	0,0197	0,0171
5	0,0185	0,0196	0,0168	0,0202	0,0169
Média	0,0185	0,0194	0,0165	0,0197	0,0170
DP	0,0003	0,0002	0,0002	0,0007	0,0001

Valores individuais, média e desvio padrão (DP) das massas (em gramas) obtidas de $20\mu\text{l}$ de colírio para determinação da massa média padrão das gotas de colírios.

Gráfico 1
Determinação da massa média padrão



Boxplot mostrando a distribuição das massas das gotas de $20 \pm 0,02\mu\text{l}$ de cada colírio. A média geral dos padrões foi de $0,0182 \pm 0,0014\text{g}$, esse valor foi utilizado como referência massa x volume para correlacionar com as massas dos colírios obtidas pelos voluntários.

Na tabela 3 estão dispostos os dados relativos às medições feitas pelos voluntários. Os valores obtidos das massas média dos diferentes colírios não apresentaram variação estatisticamente significante quando comparados entre os voluntários ($p > 0,05$).

Tabela 3
Média das massas das gotas dos diferentes colírios

Colírio	Massa (g) ($x \pm \text{DP}$)	Valor-p
A	$0,0355 \pm 0,0037$	0,221
B	$0,0400 \pm 0,0039$	0,265
C	$0,0314 \pm 0,0036$	0,265
D	$0,0366 \pm 0,0040$	0,265
E	$0,0499 \pm 0,0092$	0,265

Média, desvio padrão(DP) e valor de p das gotas dos colírios A,B,C,D e E obtidas pelos voluntários (n=19)

Nos gráficos 2 ao 7 podemos observar a distribuição das massas obtidas das gotas dos colírios em comparação com a massa média padrão expostos no gráfico 1. Todos os colírios apresentaram variação estatisticamente significante ($p < 0,001$) quando comparados com o padrão de $20\mu\text{l}$, bem como quando comparadas entre si (exceto quando comparados os dados do colírio D com os do colírio A).

Gráfico 2
Massas (g) das gotas dos diferentes colírios
Massas (em gramas) das gotas de cada colírio obtidas pelos 19 voluntários e massa média padrão obtida de $20\mu\text{l}$

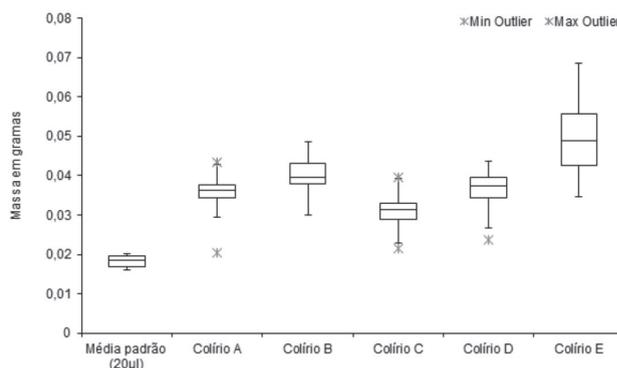
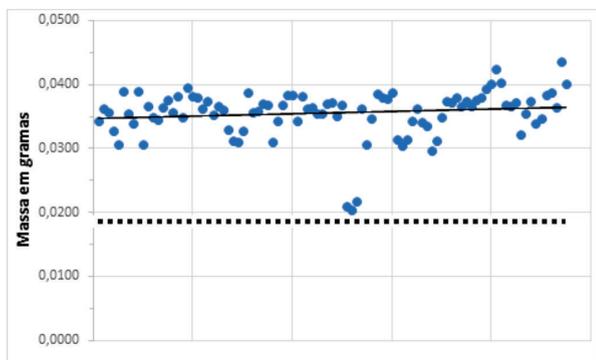
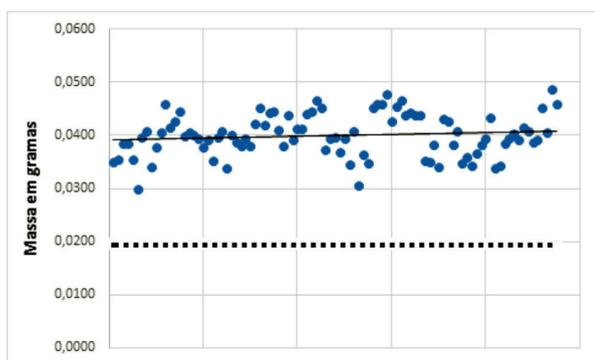


Gráfico 3
Dispersão das medidas de massas do Colírio A



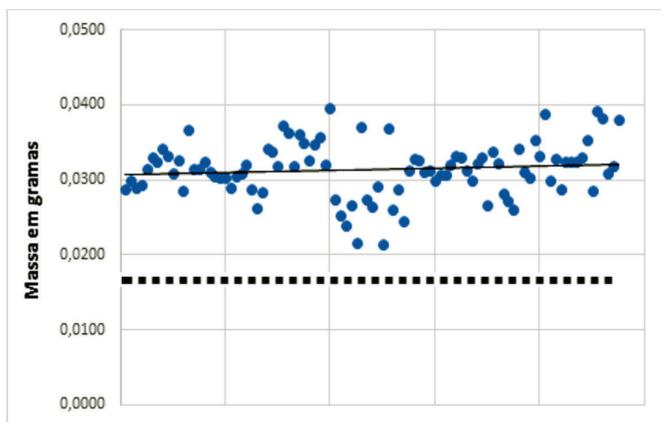
Colírio A. Dispersão das medidas de massas obtidas pelos voluntários e linha de tendência da amostra; a linha tracejada mostra o padrão de massa obtido para as gotas de 20µl (padrão colírio A); o menor valor para massa obtido foi de $0,0205 \pm 0,0001$ g e o maior valor foi de $0,0435 \pm 0,0001$ g com uma média de $0,0185 \pm 0,0003$ g

Gráfico 4
Dispersão das medidas de massas do Colírio B



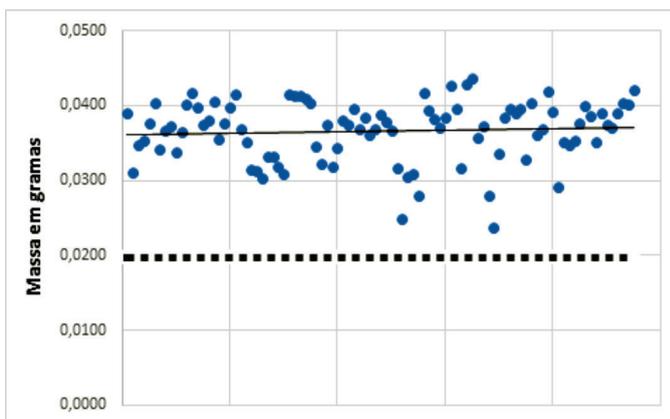
Colírio B. Dispersão das medidas de massas obtidas pelos voluntários e linha de tendência da amostra; a linha tracejada mostra o padrão de massa obtido para as gotas de 20µl (padrão colírio B); o menor valor para massa obtido foi de $0,0300 \pm 0,0001$ g e o maior valor foi de $0,0459 \pm 0,0001$ g com uma média de $0,0194 \pm 0,0002$ g

Gráfico 5
Dispersão das medidas de massas do Colírio C



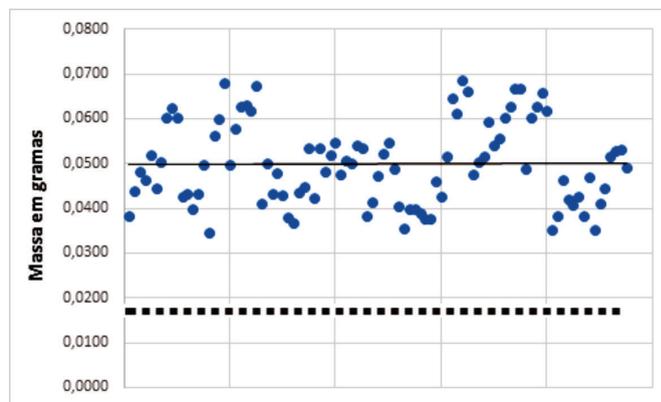
Colírio C. Dispersão das medidas de massas obtidas pelos voluntários e linha de tendência da amostra; a linha tracejada mostra o padrão de massa obtido para as gotas de (padrão colírio C); o menor valor para massa obtido foi de $0,0215 \pm 0,0001$ g e o maior valor foi de $0,0396 \pm 0,0001$ g com uma média $0,0165 \pm 0,0002$ g

Gráfico 6
Dispersão das medidas de massas do Colírio D



Colírio D. Dispersão das medidas de massas obtidas pelos voluntários e linha de tendência da amostra. A linha tracejada mostra o padrão de massa obtido para as gotas de 20µl (padrão colírio D); o menor valor para massa obtido foi de $0,0237 \pm 0,0001$ g e o maior valor foi de $0,0436 \pm 0,0001$ g com uma média $0,0197 \pm 0,0007$ g

Gráfico 7
Dispersão das medidas de massas do Colírio E



Colírio E. Dispersão das medidas de massas obtidas pelos voluntários e linha de tendência da amostra. A linha tracejada mostra o padrão de massa obtido para as gotas de 20µl (padrão colírio E); o menor valor para massa obtido foi de $0,0347 \pm 0,0001$ g e o maior valor foi de $0,0685 \pm 0,0001$ g com uma média $0,0170 \pm 0,0001$ g

DISCUSSÃO

A ausência de padronização do volume de gota dos colírios é um problema cuja dimensão pode ser melhor entendida quando se trata de tratamento da síndrome do olho seco, uma doença multifatorial que afeta o filme lacrimal e consequentemente a superfície ocular como um todo em aproximadamente 15 a 20% da população mundial.

Outra condição patológica que também necessita de tratamento tóxico a longo prazo é o glaucoma, doença degenerativa do nervo óptico que tem alta prevalência e é considerada como uma das mais importantes causas de cegueira. Caso o paciente não prossiga com a aplicação do colírio, o aumento da pressão intraocular pode levar a um processo degenerativo do nervo óptico que, muito provavelmente, causará uma cegueira irreversível. Os danos sociais e econômicos (elevado custo previdenciário) que esses acontecimentos causam fazem com que a padronização do volume de gota constitua um problema de saúde pública.

No presente estudo, os colírios lubrificantes foram escolhidos de acordo com o preço e selecionados aqueles que apresentaram menor custo na farmácia. Os dados dispostos no gráfico 1 mostram que, para um volume padrão de 20µl obtido por meio de uma micropipeta calibrada, houve uma variação nas massas das gotas dos colírios medidas na balança de precisão, o que indica uma discrepância na densidade das soluções interfabricantes, o qual é um fator impactante na formação da gota. A variabilidade da massa das gotas dos diferentes colírios pode ser explicada pela diferença entre a composição do princípio ativo dos mesmos observadas na tabela 1. Porém, é importante ressaltar que os dados das massas das gotas obtidas pelos dezoito voluntários foram comparados com a massa média padrão de 20µl de cada colírio, os quais apresentaram variação estatisticamente significativa.

No gráfico 2 é possível observar que nos testes realizados pelos voluntários houve uma ausência de uniformidade nas massas dispensadas dos frascos quando comparamos os colírios entre si ($p < 0,001$), contudo essa variação estatisticamente significativa não ocorreu quando comparamos os colírios A e D. Ao analisar o gráfico *boxplot* de cada colírio individualmente pôde-se verificar uma grande amplitude nas medidas de massa obtida, sendo que o colírio E apresentou a maior delas. Essa ausência de uniformidade também é passível de ser verificada quando fazemos uma análise intravoluntários em cada um dos colírios. Os gráficos 3, 4, 5, 6 e 7 mostram a dispersão de todas as medidas obtidas, a linha de tendência dessas e a comparação com a massa padrão de 0,0182g (correspondente a 20µl) na linha tracejada. A maior massa média foi a do colírio D ($0,0197 \pm 0,0007g$) e a menor foi a do colírio C ($0,0165 \pm 0,0002g$). Na comparação massa x volume, passível de ser feita devido às medições da massa padrão de 0,0182g correspondente a uma gota de 20µl, o volume médio das gotas medidas foi de 43µl, o que indica que o volume médio por gota é aproximadamente 215% maior do que o recomendado pela literatura (20µl).

As diferenças observadas nas medidas dos colírios corroboram com outros trabalhos que podem ter como causa diversos fatores isolados ou em conjunto, dentre eles, a variação na força empregada na instilação (voluntários diferentes empregam forças diferentes na aplicação), a variação nas densidades das soluções uma vez que os colírios são de fabricantes diferentes, a viscosidade das soluções e a própria natureza do fármaco^(1,3,5).

Assim como descrito pela Farmacopeia Americana e Europeia, o tamanho do volume de gota deverá 40µl já o Ministério da Saúde preconiza que o volume de gotas de colírios deve ser inferior a 50µl⁽⁸⁾, no entanto, os dados obtidos neste estudo estão de acordo com as normas vigentes. Contudo, a literatura^(1,3,5) indica que o volume máximo indicado para que a ação terapêutica da droga seja eficaz, sem desperdício do fármaco é de 20µl, sendo que volumes maiores podem aumentar a absorção sistêmica do fármaco causando efeitos colaterais ou podem extravasar do olho, criando um desperdício do colírio sendo ambas as consequências indesejáveis. Do ponto de vista toxicológico, mesmo gotas menores deveriam ser instiladas de 5 até 15µl por gota^(1,3,14). Existem no mercado alguns frascos de colírios lubrificantes com sis-

temas mais modernos de liberação (conta-gotas), com tecnologia que dispensa o uso de conservantes, pois as embalagens impedem a entrada de ar e liberam apenas a dose exata dos colírios a cada aplicação. Desta forma, evitam-se a super dosagem, a contaminação e o desperdício das lágrimas artificiais. Esses novos colírios não foram testados neste trabalho.

Os dados obtidos neste estudo indicam a ausência de uniformidade no volume das gotas obtidas dos colírios testados. Esse fato torna-se um problema sério quando analisados os custos do tratamento para as doenças da visão que vão muito além do preço do medicamento, uma vez que incluem atenção médica, cuidadores para aqueles já acometidos pela cegueira, gastos previdenciários devido à invalidez etc. Ante a esses fatos, a padronização do volume se faz necessária.

REFERÊNCIAS

- Souza S, Aguiar P, Lyra Jr D, Silva W. Avaliação da aplicação da técnica de administração de colírios por pacientes idosos de um centro de especialidades médicas. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 2014;35(4):671-7.
- Sklubalova Z, Zatloukal Z. Systematic study of factors affecting eye drop size and dosing variability. *Pharmazie.* 2005;60(12):917-21.
- Van Santvliet L, Ludwig A. Determinants of eye drop size. *Surv Ophthalmol.* 2004;49(2):197-213.
- Kumar S, Karki R, Meena M, Prakash T, Rajeswari T, Goli D. Reduction in drop size of ophthalmic topical drop preparations and the impact of treatment. *J Adv Pharm Technol Res.* 2011;2(3):192-4.
- German EJ, Hurst MA, Wood D. Reliability of drop size from multi-dose eye drop bottles: is it cause for concern? *Eye (London).* 1999;13(1):93-100.
- Fiscella R, Wilensky JT, Chiang TH, Walt JG. Efficiency of instillation methods for prostaglandin medications. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2006;22(6):477-82.
- Fraunfelder FT, Meyer SM. Systemic adverse reactions to glaucoma medications. *Int Ophthalmol Clin.* 1989;29(3):143-6.
- Estacia P, Tognon T. Considerações sobre o ângulo de administração de colírios antiglaucomatosos análogos das prostaglandinas. *Arq Bras Oftalmol.* 2008;71(5):684-8.
- Yoshikawa K, Yamada H. Influence of container structures and content solutions on dispensing time of ophthalmic solutions. *Clin Ophthalmol.* 2010;4:481-6.
- Van Santvliet L, Ludwig A. Influence of the physico-chemical properties of ophthalmic viscosylers on the weight of drops dispensed from a flexible dropper bottle. *Eur J Pharm Sci.* 1999;7(4):339-45.
- Gaynes BI, Singa RM, Schaab G, Sorokin Y. Impact of administration angle on the cost of artificial tear solutions: does bottle positioning minimize wastage? *J Ocul Pharmacol Ther.* 2007;23(2):196-201.
- Rylander NR, Vold SD. Cost analysis of glaucoma medications. *Am J Ophthalmol.* 2008;145(1):106-13.
- Guedes RA, Guedes VM, Chaoubah A. Custo-efetividade dos análogos de prostaglandinas no Brasil. *Rev Bras Oftalmol.* 2008;67(6):281-6.
- Costa AX, Gama RM, Kitadai SP, Andrade EP, Ferro GB, Gomes JA. Volume da gota dos colírios lubrificantes: estudo farmacoeconômico. *Rev Bras Oftalmol.* 2015;74(6):339-44.

Autor correspondente:

Vagner Rogério dos Santos

Rua Noel José da Silva, nº 170 – Vila São Francisco – Penha
CEP 03678030 – São Paulo (SP), Brasil

Fax: (11) 5082-3588

E-mail: vagner_rogerio@yahoo.com.br