

**CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO DO EFEITO HIPOTENSOR
OCULAR DA URÉIA, EM SOLUÇÃO HIPERTÔNICA**
Investigação experimental em coelhos

I N T R O D U Ç Ã O

O glaucoma, essa grave afecção, cujos malefícios são conhecidos desde remotas eras e que Hipócrates a ela se reportava, empregando o mesmo vocábulo ainda em uso, continua a ser um dos maiores problemas oftalmológicos, em virtude da precariedade dos métodos disponíveis para o seu diagnóstico e terapêutica.

A sua etiologia é obscura. A manifestação dominante desta afecção — o aumento da pressão intra-ocular — é consequência, mas não a causa, da moléstia. Sendo êsse distúrbio responsabilizado pelos danos ocasionados no aparelho visual, a descoberta de meios eficazes para o abaixamento da hipertensão ocular tem sido o objetivo visado pelos pesquisadores clínicos como pelos de laboratório.

Os estudos atinentes ao glaucoma, apenas descritivos de início, desenvolveram-se no sentido de explorações funcionais, exigindo o concurso de outras ciências, como a Bioquímica, a Física e a Matemática.

Os agentes terapêuticos utilizados para o controle da pressão intra-ocular atuam de várias maneiras: por aumento do coeficiente de escoamento do humor aquoso (C) ou diminuição da resistência a êsse escoamento (R); por diminuição da produção do humor aquoso (F); pela redução do volume líquido intra-ocular.

Quando se procura influenciar o escoamento do humor aquoso ou diminuir a sua produção, empregam-se métodos essencialmente clínicos ou processos cirúrgicos. Para a redução do volume líquido ocular, entretanto, a conduta se orienta para o uso de substâncias em soluções hipertônicas cujo efeito hipotonizante foi primeiramente observado em clínica, por CANTONNET em 1904. HERTEL, em 1914 verificou, em animais, que a hipertensão ocular resultante era devida a uma diminuição da quantidade de líquido dos olhos. Todavia, logo ficou demonstrado que, ao lado da hipotonia essas substâncias provocam fenômenos tóxicos secundários. Ademais, na maioria das vezes o efeito hipotensor era transitório, e, em alguns casos, tornava-se necessária a administração de altas doses das drogas então usadas para haver uma redução suficiente da pressão intra-ocular, por se tratar de substâncias com grande peso molecular.

Devido, talvez à ação fugaz de alguns dos agentes osmóticos utilizados nessa fase inicial de ensaios, ou aos efeitos secundários nocivos, êsse pro-

X — Tese aprovada com distinção no concurso para provimento da Cátedra de Clínica Oftalmológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

cedimento caiu em desuso e só muito tempo depois é que despertou novamente o interesse dos clínicos. DUKE-ELDER (1926) mostrou que a pressão intra-ocular pode ser reduzida pelo uso de solução hipertônica de cloreto de sódio e pouquíssimo alterada com soluções isosmóticas, concluindo que o mecanismo responsável por esse fenômeno seria a osmose. De acordo com FREMONT-SMITH (1927), as alterações da pressão ocular resultariam das variações osmóticas induzidas no sangue pelas drogas em aprêço. Estudos de natureza semelhante, feitos por DAVSON & THOMASSEN (1950), com soluções hipertônicas de NaCl, mostraram uma pequena queda da pressão, havendo excesso de sódio no plasma em relação aos teores encontrados no humor aquoso.

Outras substâncias, em soluções hipertônicas, foram também empregadas. A dextrose, como o cloreto de sódio, penetra rapidamente em todos os tecidos, não permitindo, entretanto, uma concentração elevada e constante, razão pela qual o seu efeito é de curta duração. A sacarose, empregada por DYAR & MATTHEW (1937) e por BELLOWS et al. (1938), entre outros, é pouco difusível e mantém a hipotensão ocular por tempo mais longo; todavia, revelou exercer ação tóxica sobre os rins (LINDBERG et al., 1939). O sorbitol, empregado por BELLOWS et al. (1938), e o manitol por WEISS et al. (1962) e por SMITH & DRANCE (1962) mostraram-se bons hipotensores. No entanto, os resultados obtidos por BELLOWS e colaboradores com o sorbitol foram contestados por De ROETTH (1954), porque essa droga provoca, como o manitol, graves efeitos secundários. A propósito, SMITH & DRANCE (1962) referem-se a crises anginóides em alguns pacientes que haviam recebido manitol, e ADAMS et al. (1963) assinalam cefalalgia, rinite, calafrios e "dor no peito" atribuíveis ao uso da mesma substância.

A aplicação por JAVID (1956) de solução hipertônica de uréia, com o fim de reduzir a pressão intracraniana, seguida de sua utilização para diminuir a pressão intra-ocular (1958), marcou o reinício do uso desta substância em clínica oftalmológica. Posteriormente, GALIN et al. (1959, 1960), além de confirmarem as observações acima referidas, verificaram a indução de hipotonia em casos de glaucoma de ângulo fechado, facilitando, assim, a ação dos mióticos.

A uréia, conquanto provoque efeitos colaterais, atende satisfatoriamente a dois importantes requisitos de um bom agente hipotensor osmótico, pois tem baixo peso molecular e pequena penetração nos humores oculares.

DAVSON (1956) verificou que a uréia do sangue se difunde muito lentamente através das células secretoras do epitélio do corpo ciliar, não atingindo no humor aquoso uma concentração igual à do plasma, conforme aliás, já havia sido mencionado por ADLER (1933).

O modo de penetração da uréia no globo ocular e o mecanismo pelo qual ela determina a queda da pressão não estão ainda confirmados, como se pode depreender dos estudos relacionados com o assunto. DAVSON, admitindo a sua penetração através do epitélio do corpo ciliar, diverge de TARTER & LINN (1961), para os quais a penetração da uréia nos humores oculares far-se-ia por mecanismo de difusão através dos vasos sanguíneos da íris, da retina e da coróide. Por outro lado, considerando a possível relação entre o efeito diurético da uréia e a hipotensão ocular, CREWS & DAVIDSON (1962) atribuem esta hipotensão apenas ao fenômeno osmótico que ocorre no globo ocular, à semelhança do que JAVID & ANDERSON (1959) referiram com respeito à hipotensão intracraniana provocada pela mesma substância.

Em face da evidência do seu efeito hipotensor ocular, como atestam os trabalhos de BUNGE et al. (1957), GALIN et al. (1959 a e b, 1960 a e b, 1961, 1962), ACKERMAN (1961), CREWS & DAVIDSON (1961), DAVIS et al. (1961), FINK et al. (1961), HILL et al. (1961), KEITH (1961), TARTER & LINN (1961), KWITKO & COSTENBADER (1962), OOSTERHIUS (1962) e SCOTT (1962), escolhemos a uréia para a realização do estudo experimental objeto desta tese que representa uma continuação de trabalhos anteriores. Enquanto MAGALHÃES et al. (1962) apenas consideraram o efeito hipotensor da uréia em uso clínico, CARVALHO et al. (1963), também trabalhando no Serviço de Oftalmologia da Faculdade de Medicina de São Paulo, estudaram principalmente as variações de Na⁺, K⁺ e Cl em correspondência com a administração de uréia em forma hipertônica a coelhos, procurando relacioná-las com o efeito observado, visto que os referidos íons podem participar em mecanismos osmóticos que influem em trocas hídricas. Semelhante procedimento, aliás foi adotado por HARRIS et al. (1957) e LEVENE (1958), que determinaram as variações do teor desses mesmos íons no estudo sobre a ação hipotonizante de outros agentes.

Como fase evolutiva da pesquisa, pareceu-nos oportuno estudar as variações da concentração hidrogeniônica, fazendo determinações do pH e do teor de bicarbonato, tendo em vista especialmente o fato de que a tensão da CO₂ presente no sangue determina o aparecimento do chamado "fenômeno de Hamburger", também conhecido como "chloride-shift", responsável pelas variações quantitativas dos íons bicarbonato e cloro no plasma, representativas da movimentação desses íons entre plasma e glóbulos.

No entanto, como empregamos substâncias osmoticamente ativas, também fizemos determinações da osmolalidade em estudos comparativos no humor aquoso e no sangue, com o propósito de observarmos as variações que poderiam apresentar na vigência dos momentos de maior hipotonia ocular.

Os resultados obtidos pelo estudo do pH, do teor de bicarbonato e das variações da osmolalidade fundamentam a nossa contribuição para o esclarecimento do modo de ação de substâncias com importante aplicação clínica.

M A T E R I A L E M É T O D O S

A) ANIMAL

Utilizaram-se coelhos, com peso de 1,0 a 3,0 kg., de ambos os sexos distribuídos em grupos conforme o planejamento da pesquisa.

Os animais eram contidos por meio de um pano resistente, de modo a ficarem imobilizados sem se comprometer a mecânica respiratória; através de uma abertura central no envoltório, ficava exposta a cabeça. Assim, evitaram-se movimentos súbitos que pudessem prejudicar a medida da pressão intra-ocular ou a colheita de humor aquoso destinado a provas laboratoriais.

B) DROGAS

Os animais foram submetidos à anestesia tópica da córnea ou à anestesia geral, conforme o tipo de experiência. O anestésico local de superfície consistiu na solução a 0,5 por cento do cloridrato de tetracaina. Para a obtenção da anestesia geral, utilizou-se o pentobarbital sódico em solução a 5 por cento, injetado por via venosa na dose de 25 mg. kg; esta substância foi utilizada em posologia reduzida para a metade em determinados grupos de experiências.

Conquanto a finalidade precípua da pesquisa tenha sido o estudo dos efeitos da uréia, em todos os casos a ela se adicionou glicose, com base na verificação de BUNGE et al. (1957) de que a presença de glicose previne a hemoglobínúria que pode ocorrer quando se emprega a simples solução aquosa daquela substância por via venosa, nas concentrações capazes de promover diminuição da pressão intra-ocular. Este tipo de associação, aliás, passou a ser clinicamente adotado, entre outros, por GALIN et al. (1959), CREWS & DAVIDSON (1961), DAVIS et al. (1961) e KEITH (1961). A proporção em que a uréia e a glicose entraram na solução usada nas experiências do presente trabalho foi a mesma que MAGALHAES et al. (1962) utilizaram em clínica.

Sendo a solução original de uréia a 37,5 por cento e a de glicose a 50 por cento e a mistura feita na proporção respectiva de 2,7 : 1,2, resultou uma solução a 25,9 por cento de uréia em veículo glicosado a aproximadamente 15,38 por cento e como tal, injetada lentamente (3 a 5 cm³ por minuto) na veia dos animais.

No entanto, independentemente da concentração final da referida mistura, as doses de uréia e de glicose foram calculadas à base do peso corporeo. A posologia da glicose sempre foi de 0,6 g/kg, correspondente a 1,2 cm³/kg da solução a 50 por cento. No caso da uréia porém, a dose variou: na maioria das experiências foi de g/kg correspondente a 2,7 cm³/kg da solução original a 37,5 por cento, mas em alguns casos, quando se procurou elucidar possível sinergismo entre uréia e pentobarbital sódico, empregou-se metade desta dose, conforme será indicado na especificação dos grupos de animais.

Num lote de animais, destinados à verificação do simples efeito da tonicidade da solução injetada sobre os eventos observados no globo ocular, foi utilizada uma solução de cloreto de sódio equiosmótica com a de uréia a 37,5 por cento, mantendo-se a proporção de glicose adicionada a esta última. Sendo de 5.400 mOs a tonicidade da solução usada de uréia-glicose — conforme cálculo teórico, bem como medida no osmômetro de Fiske —, determinou-se a quantidade de NaCl que deveria substituir a uréia na referida mistura, de modo a se obter uma solução equiosmótica. Administrou-se, então, em mistura, 1,2 cm³/kg da solução de glicose a 50 por cento, e 2,7 cm³/kg da solução de NaCl a 18,25 por cento. Como a proporção de glicose na mistura foi a mesma em ambos os casos, resultou constante um dos fatores que poderiam interferir nos efeitos observados.

C) TÉCNICAS

1 — Medida da pressão intra-ocular

Estando imobilizados os animais, fêz-se, conforme o caso, anestesia tópica da córnea ou anestesia geral. A medida da tensão ocular foi obtida com o tonômetro de Schitz, calibrado e devidamente experimentado, aplicando-se a correção da escala de Friedenwald, de 1955.

Numa fase preliminar dos estudos, usou-se o tonômetro eletrônico de Müller, cujos resultados, todavia, não serão apresentados. Em que pese à maior precisão das medidas feitas com o tonômetro eletrônico, o de Schitz melhor se aplica em estudos realizados no coelho (HEUSCHER & FLOCKS, 1960).

As tomadas de pressão intra-ocular foram repetidas, em cada olho, a intervalos de 10 minutos, até por 3 horas consecutivas após a determinação dos valores iniciais. Nestas determinações alternadas em cada globo ocular, sendo os animais mantidos em decúbito lateral, evitou-se, por meio de um rolete de gaze perfurado no centro, a compressão do olho oposto,

2 — Colheita de material para provas laboratoriais

A colheita de humor aquoso foi feita por punção da câmara anterior, com fixação do músculo reto superior — apesar da influência desta fixação na pressão ocular (HEUSCHER & FLOCKS, 1960) — por meio de uma pinça apropriada. Com agulha 30:7 introduzida através da córnea nas imediações do limbo, deixando-se o humor aquoso fluir naturalmente para o interior da seringa de modo a se evitar aspiração exagerada, obteve-se de 0,15 a 0,2 cm³ de líquido de cada globo ocular.

Conforme o tipo de determinação a ser realizado, utilizaram-se ou amostras individuais ou misturas de humor aquoso obtido de vários olhos de animais de um mesmo grupo. Neste último caso, o material era imediatamente colocado em refrigerador.

Logo após a colheita de humor aquoso, foi colhido sangue por punção cardíaca, na quantidade de 6 cm³ por animal, dos quais destinavam-se 5 cm³ para provas individuais de laboratório e o centímetro cúbico restante para a obtenção de mistura do sangue de todos os animais pertencentes ao mesmo grupo. Evitou-se a coagulação do sangue usando-se seringa umidecida com solução de heparina contendo 1.000 U/mm³. No máximo após 30 minutos, as amostras de sangue eram centrifugadas e colocadas em refrigerador a 4°C, exceto as que se destinavam à determinação do pH.

3 — Provas de laboratório

a) **Determinação de pH.** Foi feita com um potenciômetro “Metrohm” tipo E-148 c, usando-se o electródio E A 520, próprio para pequenas quantidades de líquido (cerca de 0,2 cm³).

Tôdas as determinações foram individuais, quer no humor aquoso ou no sangue, não somente porque o referido aparelho permite o uso de volume muito pequeno de material, até mesmo de 0,1 cm³, como também e principalmente em virtude do diminuto intervalo que deve mediar entre a colheita dos líquidos e a medida do pH, e que foi no máximo de 5 segundos. A mesma agulha utilizada nas punções serviu para introduzir os materiais no capilar do electródio, deste modo permitindo rapidez nas determinações e evitando o contacto com o ar.

b) **Determinação do teor de bicarbonato.** No humor aquoso, esta determinação sempre foi feita em misturas de amostras obtidas de ambos os olhos de todos os animais de cada grupo, a fim de se conseguir volume suficiente de material. Com o sangue, todavia, fizeram-se determinações individuais e de grupo.

O método utilizado foi o de Van Slyke, fazendo-se as medidas no aparelho manométrico de Thomas-Van Slyke, modelo Magne-Matic.

c) **Determinação da osmolalidade.** O procedimento foi semelhante ao referido acima (item b), tanto no que concerne ao humor aquoso quanto ao sangue.

O aparelho utilizado foi o osmômetro de Fiske, os resultados sendo expressos em mOs/L.

D) SISTEMATIZAÇÃO DA PESQUISA

Em suas linhas gerais, a sistematização do presente estudo assemelha-se à adotada em pesquisa anterior (CARVALHO et al., 1963), na qual foram determinadas as variações no teor dos íons K, Na e Cl no humor aquoso de coelhos por influência da administração intravenosa de uma solução hipertônica de uréia. Assim sendo, ambos os trabalhos, realizados na Faculdade de Medicina de São Paulo, apresentam estreita correlação, de certo modo complementando-se mutuamente.

Lote I. Destinou-se ao estudo das variações da pressão intra-ocular produzidas pela injeção intravenosa da solução hipertônica de uréia em veículo glicosado, compreendendo 4 grupos de animais. Num 5.º grupo, usou-se uma solução equiosmótica de NaCl.

Grupo 1. É preparatório dos grupos restantes e foi organizado com o objetivo de se determinar a existência ou não de diferença significativa da tensão nos olhos direito e esquerdo de cada animal. Escolheram-se ao acaso, para esta averiguação preliminar, 6 coelhos submetidos simplesmente à anestesia tópica da córnea.

Grupo 2. Constituído de animais apenas sob anestesia da córnea e que receberam, por via venosa, a solução hipertônica de uréia. Considerando-se que, em virtude de não haver diferença significativa entre a tensão em OD e OE — conforme se verificou no grupo anterior e será demonstrado no capítulo referente a resultados — cada animal propiciou a obtenção de dados duplos. A 4 coelhos foi administrada a dose de g/kg de uréia e de 0,6 g/kg de glicose; em outros 4 animais injetou-se metade destas doses. Conseqüentemente, cada um desses grupos comportou 8 determinações por vez, que exprimem a soma das medidas feitas em OD e OE. Essas determinações foram repetidas durante 90 minutos, a intervalos de 10 minutos.

Grupo 3. Compõe-se de animais simplesmente anestesiados com pentobarbital sódico, distribuídos em dois subgrupos: um, recebeu a dose anestésica anteriormente referida e foi constituído de 8 animais, determinado-se a tensão em ambos os olhos, o que proporcionou um total de 16 determinações por vez, repetidas 9 vezes a intervalos iguais durante 90 minutos; o outro subgrupo, de 4 coelhos, recebeu metade da dose anestésica. Todos esses animais, portanto, serviram para o estudo dos efeitos do bar-

bitúrico em aprêço, em duas posologias, sôbre a tensão ocular, além de se constituírem em testemunhas dos do grupo seguinte.

Grupo 4. É representado pelos animais que receberam pentobarbital sódico antes da uréia hipertônica.

Em virtude de se ter demonstrado que a administração simples de uréia (Grupo 2) ou de pentobarbital sódico (Grupo 3) pode, conforme a dose, diminuir a tensão ocular, pareceu aconselhável a realização de experiências com posologia variável dessas substâncias administradas concomitantemente. Dentre os vários tipos de associações possíveis, apenas se organizaram dois subgrupos: num, empregaram-se doses individualmente hipotensoras de cada uma das referidas drogas; no outro, metade das doses de ambas. O primeiro destes subgrupos foi constituído de 6 coelhos, e o segundo, de 4; por conseguinte, obtiveram-se, por vez, 12 e 8 determinações respectivamente.

Grupo 5. A fim de se averiguar se o efeito da uréia dependeria exclusivamente da tonicidade de sua solução, realizaram-se experiências em 5 coelhos anestesiados com pentobarbital sódico e que receberam, por via venosa, uma solução equiosmótica de cloreto de sódio, cujas características já foram mencionadas.

Lote II. Destinou-se ao estudo das variações do pH no humor aquoso, em relação com as ocorridas no sangue, por influência da solução hipertônica de uréia, bem como da anestesia geral com pentobarbital sódico. A semelhança do que foi feito no lote anterior, acrescentou-se um grupo de animais recebendo, em vez de uréia hipertônica, uma solução de NaCl com a mesma tonicidade.

Grupo 1. Da mesma maneira que no Lote I, a finalidade deste primeiro grupo foi a de se verificar a existência ou não de diferença significativa do pH do humor aquoso nos olhos direito e esquerdo de cada animal. Foram usados 9 coelhos, simplesmente submetidos à anestesia tópica da córnea.

Grupo 2. Objetivou o estudo das variações do pH, no humor aquoso e no sangue, em animais com a córnea anestesiada localmente e que receberam injeção intravenosa de solução hipertônica de uréia. Tanto o humor aquoso quanto o sangue foram colhidos 15, 60 e 90 minutos após a administração da uréia, de modo que resultaram três subgrupos nesta série de experiências, em cada um sendo feitas 11 determinações. Os prazos acima mencionados foram escolhidos com base na curva de variações da pressão intra-ocular induzida pela injeção intravenosa da solução hipertônica de uréia.

Grupo 3. Os efeitos da anestesia com pentobarbital sódico, por via venosa, foram estudados no humor aquoso e no sangue. Fizeram-se 9, 11 e 10 determinações, respectivamente 15, 60 e 90 minutos após a indução da anestesia.

Grupo 4. Corresponde ao congênere do Lote I, no qual animais anestesiados com pentobarbital sódico receberam injeção intravenosa de uréia, sendo constituído de 17 coelhos. Foram feitas 10 determinações após 15 minutos, 11 após 60 e 13 após 90.

Grupo 5. A uréia foi substituída, na mistura com glicose, por NaCl, de modo a se obter uma solução equiosmótica, a qual foi administrada a animais anestesiados com pentobarbital sódico.

Lote III. Destinou-se ao estudo das variações do teor de ions HCO_3^- no humor aquoso e no sangue. Devido à quantidade necessária de material, não foi possível, no caso do humor aquoso, utilizarem-se amostras individuais, razão pela qual foi feita a mistura dos humores de todos os coelhos de um mesmo subgrupo; no caso do sangue, fizeram-se determinações tanto em misturas de cada grupo quanto individuais, por ser suficiente a quantidade de material colhido.

Grupo 1. Em 5 animais sob anestesia tópica da córnea, foi determinada a concentração de bicabornato no humor aquoso, e, em 12, no sangue.

Grupo 2. Semelhante procedimento foi adotado, porém na vigência de ação da solução hipertônica de uréia, fazendo-se as determinações em amostras colhidas 15, 60 e 90 minutos após a injeção. Foram utilizados 15 coelhos para a colheita tanto de humor aquoso quanto de sangue.

Grupo 3. Os efeitos da simples anestesia com pentobarbital sódico — também aos 15, 60 e 90 minutos após a injeção — foram determinados no humor aquoso de 20 coelhos e no sangue de 19.

Grupo 4. Os efeitos da solução hipertônica de uréia, em correspondência com os mesmos períodos acima referidos, foram determinados no humor aquoso de 13 e no sangue de 18 coelhos anestesiados com pentobarbital sódico.

Grupo 5. Uma solução de NaCl equiosmótica com a de uréia foi administrada, em quantidades proporcionais para confronto com o grupo anterior, a coelhos anestesiados com pentobarbital sódico, fazendo-se as determinações de bicarbonato também em três etapas, no humor aquoso de 25 e no sangue de 29 animais.

Lote IV. Destinou-se ao estudo das variações da osmolalidade no humor aquoso e no sangue. De igual maneira no Lote III, as determina-

ções no humor aquoso tiveram de ser feitas em mistura de amostras de todos os animais de um mesmo subgrupo, mas, no caso do sangue, as determinações também foram individuais.

As mesmas amostras de humor aquoso e de sangue dos animais do Lote anterior, obedecendo idêntica distribuição em grupos, foram utilizadas para as determinações de osmolalidade.

E) TRATAMENTO ESTATÍSTICO

Foram aplicados dois testes de significância na avaliação dos resultados obtidos.

O Teste "t" de Student apenas foi utilizado na apreciação das diferenças observadas entre os valores das medidas da pressão intra-ocular realizadas nos olhos direito e esquerdo de um mesmo animal.

A análise de variância (Teste "F" de Snedecor) foi escolhida para exprimir a significância dos resultados obtidos nas experiências em que se empregaram drogas, administradas separada ou simultaneamente.

Os valores referentes a cada tipo de experimentação, qualquer que fosse o lote considerado, foram comparados com os do respectivo Grupo 1, correspondente a animais que simplesmente foram submetidos à anestesia tópica da córnea, e que constituíram o "tempo zero" no tratamento estatístico. Por outro lado, considerou-se a variação "entre tempos" como indicadora da atividade das substâncias em estudo, isto é, a uréia, o pentobarbital sódico e o cloreto de sódio.

Devido à dificuldade na determinação dos diversos fatores de variância que poderiam interferir nas experiências, foram somente consideradas, no cálculo do índice "F", as variações "entre tempos" e a "variação dentro"

RESULTADOS

LOTE I

Relaciona-se com o estudo das variações da tensão ocular, de acordo com os diferentes grupos anteriormente especificados.

Grupo 1. Em animais simplesmente submetidos à anestesia tópica da córnea, o estudo comparativo dos valores da tensão ocular nos olhos direito e esquerdo não revelou diferença significativa (Tabela 1).

TABELA 1

Valores da pressão intra-ocular, em mm de Hg, nos olhos direito e esquerdo de coelhos somente submetidos à anestesia tópica da córnea.

Animal	OD	OE
1	17,92	16,16
2	18,54	16,58
3	18,54	21,27
4	22,77	19,20
5	21,27	21,27
6	22,77	20,55
Total	121,81	115,03
Média	20,30	19,17

$$t = 0,85 \quad (P < 0,05)$$

Considerando-se, porém, que os dados acima apresentados se referem a uma única determinação da tensão ocular, julgou-se conveniente averiguar a possível influência da aplicação repetida, a intervalos de 10 minutos, do tonômetro de Schitz em coelhos com a córnea anestesiada e que não estivessem sob o efeito de fator capaz de alterar significativamente a pressão em apreço. Conquanto se notassem algumas variações individuais, em nenhum caso se manifestou tendência para elevação ou queda contínuas, assinalando-se comumente, num mesmo animal, alternância desses eventos dentro de limites estreitos.

Grupo 2. Utilizaram-se dois subgrupos, cada um constituído de 4 coelhos com anestesia tópica da córnea, nos quais foi determinada a tensão ocular em ambos os olhos — fato que duplica o número de determinações — a

intervalos de 10 minutos, na vigência do efeito da solução hipertônica de uréia em duas posologias.

a) A solução hipertônica de uréia em veículo glicosado, injetada intravenosamente — na dose de 1 g/kg de uréia e 0,6 g/kg de glicose — provocou diminuição da tensão ocular (Tabela II), cuja significância é expressa na Tabela II-a.

TABELA II

Valores da pressão intra-ocular, em mm de Hg, em ambos os olhos de coelhos sob anestesia tópica da córnea e que receberam, por via venosa, 1 g/kg de uréia e 0,6 g/kg de glicose em solução hipertônica.

	10	20	30	40	50	60	70	80	90
	min.	min.	min.	min.	min.	min.	min.	min.	min.
	24,34	20,55	15,88	14,57	17,30	14,57	14,57	14,57	17,30
	20,55	17,30	12,23	14,57	11,20	14,57	17,30	17,30	17,30
	17,30	12,23	12,23	7,10	12,23	9,36	14,57	20,55	20,55
	14,57	12,23	10,24	7,10	12,23	9,36	12,23	20,55	20,55
	20,55	17,30	12,23	12,23	14,57	13,35	15,88	20,55	20,55
	20,55	17,30	10,24	12,23	12,23	12,23	14,57	17,30	17,30
	20,55	10,24	10,24	10,24	14,57	17,30	17,30	17,30	22,38
	20,55	10,24	10,24	11,20	14,57	20,55	20,55	20,52	22,38
T	158,96	117,39	93,53	89,24	108,90	111,29	126,97	148,67	158,35
M	19,87	14,67	11,69	11,15	13,61	13,91	15,87	18,58	19,78

T = total

M = média

Estes dados foram analisados estatisticamente em função dos apresentados na Tabela I, referente a animais que simplesmente se submeteram à anestesia tópica da córnea.

TABELA II-a

Análise de variância comparando-se a tensão ocular de animais submetidos apenas à anestesia tópica da córnea (Grupo 1) com a dos que receberam 1 g/kg de uréia e 0,6 g/kg de glicose em solução hipertônica.

Fonte de variação	Soma dos quadrados (SQ)	Graus de liberdade (GL)	Variância	F	P
"Entre tempos"	886,16	9	98,46	11,05	< 0,01
"Dentro"	659,78	74	8,91		
Total	1.545,94	83			

Resultado: significativo ($P < 0,01$)

b) A mesma solução hipertônica foi injetada intravenosamente em 4 animais, usando-se, porém, metade da dose anterior, isto é, 0,5 g/kg de uréia e 0,3 g/kg de glicose. Como as determinações foram feitas nos dois olhos de cada coelho, obtiveram-se 8 dados (Tabela III), cuja significância é expressa na Tabela III-a.

TABELA III

Valores da pressão intra-ocular, em mm de Hg, em ambos os olhos de coelhos sob anestesia tópica da córnea e que receberam, por via venosa, 0,5 g/kg de uréia e 0,3 g/kg de glicose em solução hipertônica.

	10 min.	20 min.	30 min.	40 min.	50 min.	60 min.	70 min.	80 min.	90 min.
	24,34	28,97	20,55	20,55	22,38	20,55	22,38	24,34	20,55
	24,34	28,97	20,55	22,38	22,38	20,55	22,38	24,34	22,38
	20,55	20,55	20,55	20,55	20,55	20,55	20,55	15,88	18,86
	20,55	20,55	20,55	20,55	20,55	18,86	18,86	15,88	18,86
	20,55	20,55	24,34	20,55	22,38	24,34	20,55	20,55	20,55
	20,55	20,55	24,34	20,55	22,38	24,34	22,38	20,55	20,55
	20,55	17,30	14,57	14,57	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30
	20,55	17,57	13,35	13,35	17,30	17,30	17,30	17,30	17,30
T	171,98	174,74	158,80	153,05	165,22	163,79	161,70	156,14	156,35
M	21,49	21,84	19,85	19,13	20,65	20,47	20,21	19,51	19,54

Estes dados foram analisados estatisticamente em função dos apresentados na Tabela I, referente a animais que simplesmente se submeteram à anestesia tópica da córnea

TABELA III-a

Análise de variância, comparando-se a tensão ocular de animais submetidos apenas à anestesia tópica da córnea (Grupo 1) com a dos que receberam metade da dose de uréia e glicose em solução hipertônica.

Fonte de variação	SQ	GL	Variância	F	P
"Entre tempos"	57,08	9	6,34	0,607	>0,05
"Dentro"	773,03	74	10,44		
Total	830,11	83			

Resultado: não significante

Grupo 3. O estudo das variações da pressão ocular por influência do pentobarbital sódico, administrado por via venosa, foi realizado com duas posologias, fazendo-se medidas a intervalos de 10 minutos, durante 90 minutos. A dose anestésica, de 25 mg/Kg, foi utilizada em 8 animais, comportando 16 determinações individuais em virtude de serem usados tanto o olho direito quanto o esquerdo (tabelas IV e IV-a): em 4 coelhos, permi-

tindo 8 determinações individuais, apenas se administrou metade da supra-citada dose de barbitúrico (tabela V e V-a).

TABELA IV

Valores da pressão intra-ocular, em mm de Hg, em ambos os olhos de coelhos somente submetidos à anestesia com pentobarbital sódico, administrado intravenosamente na dose de 25 mg/kg.

	10 min.	20 min.	30 min.	40 min.	50 min.	60 min.	70 min.	80 min.	90 min.
	15,61	12,23	15,09	17,30	14,07	19,88	15,88	17,92	15,88
	18,86	15,09	19,88	16,72	12,23	15,09	18,86	17,92	15,88
	21,27	11,80	14,07	13,11	13,35	16,72	15,09	17,30	22,38
	15,88	13,59	15,09	12,23	15,09	15,88	17,92	22,38	24,34
	17,30	14,57	10,24	8,54	10,24	13,35	14,07	14,70	14,57
	17,30	14,57	11,20	10,24	10,24	12,23	12,23	14,57	15,88
	15,88	14,57	8,54	8,54	11,20	12,67	14,57	13,59	14,57
	17,30	12,23	10,24	9,36	10,24	10,24	17,92	11,80	16,72
	27,04	24,34	19,20	11,92	24,34	24,34	17,92	17,30	17,30
	19,22	19,20	15,61	18,54	20,55	20,55	17,30	17,30	16,16
	17,30	12,23	12,23	14,54	14,57	14,57	12,23	9,90	11,40
	17,92	17,30	10,24	14,57	8,54	12,67	12,23	8,86	12,23
	24,34	17,30	20,55	19,88	17,92	17,92	14,57	15,88	17,30
	20,55	20,55	17,30	16,72	18,86	17,30	17,92	14,57	20,55
	23,55	15,88	17,30	21,27	19,88	22,38	24,00	28,00	32,38
	22,77	15,88	18,86	16,72	17,92	20,55	19,50	19,00	18,86
T	312,59	251,33	235,64	236,20	239,24	266,34	262,21	260,99	286,40
M	19,53	15,70	14,72	14,76	14,95	16,64	16,38	16,31	17,90

Estes dados foram analisados estatisticamente em função dos apresentados na Tabela I, referente a animais que simplesmente se submeteram à anestesia tópica da córnea.

TABELA IV-a

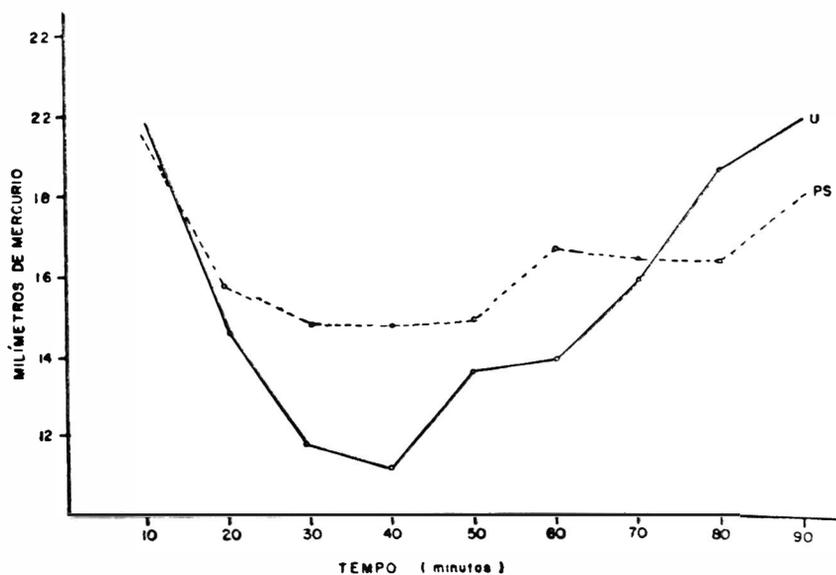
Análise de variância, comparando-se a tensão ocular de coelhos submetidos apenas à anestesia tópica da córnea (Grupo I) com a dos sob anestesia pelo pentobarbital sódico, administrado intravenosamente na dose 25 mg/kg.

Fonte de variação	SQ	GL	Variância	F	P
"Entre tempos"	434,92	9	48,32	2,99	<0,01
"Dentro"	2.357,74	146	16,14		
Total	2.792,66	155			

Resultado: *significante* ($P < 0,01$)

O Gráfico 1 mostra as curvas de hipotensão ocular induzidas separadamente pela solução hipertônica de uréia (Tabela II) e pela dose anestésica de pentobarbital sódico (Tabela IV). Por êle pode verificar-se que, embora as duas substâncias em aprêço produzam significativa diminuição da pressão intra-ocular, o efeito da solução de uréia é mais intenso do que o de barbitúrico.

Gráfico 1



Curvas de hipotensão ocular induzidas pela administração venosa de solução hipertônica de uréia (U) e de dose anestésica de pentobarbital sódico (PS).

TABELA V

Valores da pressão intra-ocular, em mm de Hg, em ambos os olhos de coelhos somente submetidos à ação de metade da dose anestésica (12,5 mg/kg intravenosamente) de pentobarbital sódico.

	10 min.	20 min.	30 min.	40 min.	50 min.	60 min.	70 min.	80 min.	90 min.
	28,97	20,55	14,57	14,57	20,55	22,38	20,55	20,55	20,55
	20,55	17,30	17,30	20,55	17,30	17,30	17,30	20,55	20,55
	22,38	20,55	14,57	20,55	20,55	20,55	22,38	17,30	22,38
	22,38	22,38	15,88	17,30	20,55	20,55	18,86	18,86	18,86
	26,56	24,34	20,55	24,34	26,56	28,97	24,34	28,97	22,38
	20,55	20,55	17,30	20,55	22,38	22,38	17,30	24,34	18,86
	22,38	15,88	24,34	24,34	24,34	24,34	24,34	22,38	24,34
	20,55	15,88	20,55	22,38	22,38	18,86	20,55	24,34	20,55
T	184,32	157,43	145,06	164,58	174,61	175,36	165,62	177,29	168,47
M	23,04	19,67	18,13	20,57	21,82	21,91	20,70	22,16	21,05

Êstes dados foram analisados estatisticamente em função dos apresentados na Tabela I, referente a animais que simplesmente se submeteram à anestesia tópica da córnea.

TABELA V-a

Análise de variância, comparando-se a tensão ocular de animais submetidos à anestesia tópica da córnea (Grupo 1) com a dos que receberam metade da dose anestésica de pentobarbital sódico.

Fonte de variação	SQ	GL	Variância	F	P
"Entre tempos"	154,90	9	17,21	1,59	< 0,05
"Dentro"	801,18	74	10,82		
Total	956,08	83			

Resultado: não significativa

De acordo com estes resultados, portanto, a anestesia geral com pentobarbital sódico é capaz de, por si só, diminuir significativamente a tensão ocular de coelhos, o mesmo não acontecendo quando se emprega apenas metade da dose anestésica desta substância.

GRUPO 4 As experiências em que se administrou solução hipertônica de uréia em coelhos anestesiados com pentobarbital sódico, constituem a pedra angular do presente estudo, pois, afora terem permitido a comprovação da propriedade hipotensora da uréia, serviram de base para a programação dos Lotes II, III e IV, apresentados adiante.

A injeção intravenosa da solução hipertônica de uréia foi feita, em todos os animais, 10 minutos após a indução da anestesia com pentobarbital sódico, iniciando-se a série de medidas tonométricas 5 minutos mais tarde.

Utilizando-se o método de determinação da pressão intra-ocular cada 10 minutos, foi possível estabelecerem-se três momentos experimentais de especial importância: 1) manifestação nítida de efeito hipotensor, correspondente à cerca de 15 minutos após ter sido administrada a solução hipertônica de uréia; 2) nível máximo de hipotensão, ao redor dos 60 minutos; 3) início evidente de esvaecimento do efeito hipotensor, em torno dos 90 minutos. Por este motivo, as medidas de pH, do teor de bicarbonato e da osmolalidade foram feitas aos 15, 60 e 90 minutos após a administração das substâncias em estudo.

Todavia, as experiências desse grupo também se orientaram para o esclarecimento de uma questão muito importante: foi referido (Grupo 3) que a simples anestesia com pentobarbital sódico induz hipotensão ocular, embora o resultado não seja significativo quando se utiliza metade da dose anestésica deste barbitúrico. Ora, como a maior parte das experiências com uréia foi realizada em coelhos anestesiados com essa substância, resultou imperativo verificar-se qual a participação da anestesia no efeito global. Dentre as variáveis possíveis de associação, organizou-se um subgrupo, comportando 8 determinações, em que se utilizou metade da dose quer do anestésico (12,5 mg/kg) quer da uréia (0,5 g/kg desta substância e 0,3 g/kg de glicose), pois individualmente não produziram alteração significativa da pressão intra-ocular (Tabelas III-a e V-a).

a) Os resultados das experiências em 6 coelhos que receberam intravenosamente doses anestésicas de pentobarbital sódico (25 mg/kg) e da solução de uréia (1 g/kg de uréia e 0,6 g/kg de glicose) são apresentados na Tabela VI, e a análise estatística correspondente na Tabela VI-a.

TABELA VI

Valores da pressão intra-ocular, em mm de Hg, em ambos os olhos de coelhos anestesiados com pentobarbital sódico (25 mg/Kg) e que receberam por via venosa, 1 g/kg de uréia e 0,6 g/kg de glicose em solução hipertônica.

	10 min.	20 min.	30 min.	40 min.	50 min.	60 min.	70 min.	80 min.	90 min.
	20,55	14,57	12,23	11,20	11,20	9,36	7,79	7,79	8,54
	14,57	11,20	14,57	10,24	10,24	10,24	7,79	7,79	8,54
	28,97	12,23	8,54	12,23	12,23	12,23	9,36	10,24	8,54
	20,55	12,23	12,23	10,24	12,23	9,36	11,20	10,24	8,54
	17,30	4,39	4,39	4,39	4,85	3,96	10,24	10,24	17,30
	14,57	7,10	4,85	3,96	5,34	3,90	8,54	12,23	10,24
	20,55	12,23	7,10	6,46	5,34	4,85	4,39	3,90	3,90
	20,55	12,23	7,10	6,46	5,34	5,34	3,96	3,90	3,90
	17,30	10,24	10,24	7,79	7,10	8,54	8,54	8,54	8,54
	17,30	8,54	7,10	6,46	7,10	6,46	7,10	8,54	8,54
	28,97	7,10	7,10	5,87	5,87	3,90	3,90	3,96	7,10
	24,34	3,96	3,90	3,90	3,90	3,90	3,90	3,90	3,90
T	245,52	116,02	99,35	89,20	90,74	82,04	86,71	91,27	97,58
M	20,46	9,66	8,27	7,43	7,56	6,83	7,22	7,60	8,13

Estes dados foram analisados estatisticamente em função dos apresentados na Tabela I, referente a animais que simplesmente se submeteram à anestesia tópica da córnea.

TABELA VI-a

Análise de variância, comparando-se a pressão intra-ocular de animais submetidos apenas à anestesia tópica da córnea (Grupo 1) com a dos sob anestesia pelo pentobarbital sódico (25mg/kg) e que receberam 1 g/kg de uréia e 0,6 g/kg de glicose em solução hipertônica.

Fonte de variação	SQ	GL	Variância	F	P
"Entre tempos"	2.951,21	9	327,91	26,31	< 0,01
"Dentro"	1.370,83	110	12,46		
Total	4.322,04	119			

Resultado: **significante (P < 0,01)**

b) Os resultados das experiências em 4 coelhos que receberam metade da dose anestésica de pentobarbital sódico e da de solução hipertônica de uréia são apresentados na Tabela VII, e a análise estatística correspondente na Tabela VII-a.

TABELA VII

Valores da pressão intra-ocular, em mm de Hg, em ambos os olhos de coelhos que receberam metade da dose anestésica de pentobarbital sódico (12,5 mg/kg) e da de solução hipertônica (0,5 g/kg de uréia e 0,3 g/kg de glicose).

	10 min.	20 min.	30 min.	40 min.	50 min.	60 min.	70 min.	80 min.	90 min.
	20,55	15,88	14,57	14,17	20,55	17,30	17,30	20,55	24,34
	20,55	14,57	12,23	12,23	14,57	17,30	17,30	20,55	24,34
	14,57	14,57	12,23	10,24	12,23	13,35	14,57	17,30	20,55
	14,57	13,35	14,57	14,57	14,57	13,35	14,57	17,30	20,55
	24,34	26,56	26,56	20,55	24,34	24,34	24,34	24,34	24,34
	20,55	17,30	17,30	20,55	20,55	17,30	17,30	17,30	28,97
	20,55	17,30	17,30	14,57	17,30	17,30	17,30	24,34	28,97
	20,55	14,57	14,57	13,35	17,30	17,30	17,30	24,34	28,97
T	156,23	136,83	129,33	120,63	141,41	137,54	139,98	166,02	201,03
M	19,52	17,10	16,16	15,07	17,67	17,19	17,49	20,75	25,12

Estes dados foram analisados estatisticamente em função dos apresentados na Tabela I, referente a animais que simplesmente se submeteram à anestesia tópica da córnea.

TABELA VII-a

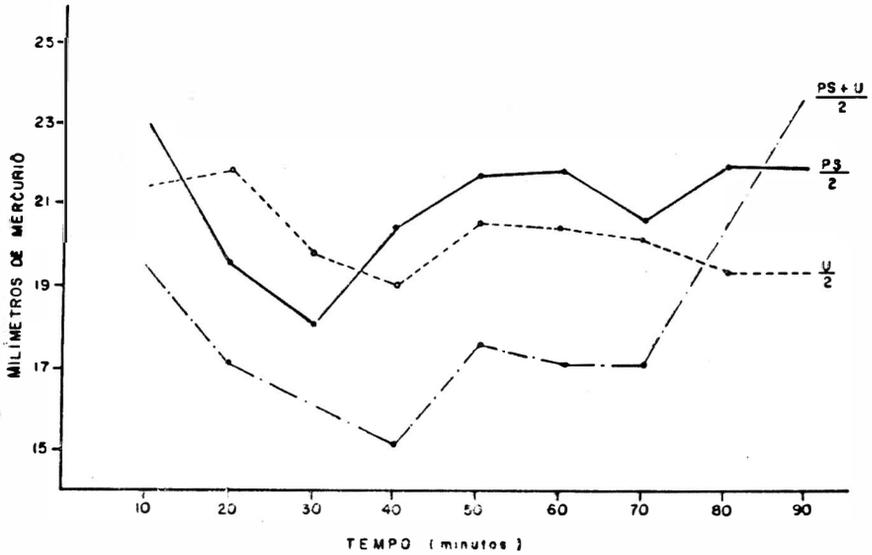
Análise de variância, comparando-se a pressão intra-ocular de animais submetidos apenas à anestesia tópica da córnea (Grupo 1) com a dos que receberam metade da dose anestésica de pentobarbital sódico (12,5mg/kg) e da solução hipertônica (0,5 g/kg de uréia e 0,3 g/kg de glicose).

Fonte de variação	SQ	GL	Variância	F	P
"Entre tempos"	788,81	9	78,75	6,88	< 0,01
"Dentro"	846,25	74	11,43		
Total	1.555,06	83			

Resultado: significativo ($P < 0,01$)

Se em doses reduzidas, tanto a solução hipertônica de uréia quanto o barbitúrico, não modificam significativamente a pressão intra-ocular (Tabelas III e V), mas a diminuem quando usadas em associação (Tabela VII), e permitido admitir-se que exerçam ação sinérgica (Gráfico 2).

Gráfico 2



Curvas de hipotensão ocular provocadas pela administração de doses reduzidas, para a metade, tanto da solução hipertônica de uréia (U) quanto de pentobarbital sódico (PS), usadas separada e simultaneamente

GRUPO 5. A 5 coelhos anestesiados com pentobarbital sódico, administrou-se uma solução com a mesma tonicidade da usada nas outras experiências, apenas se substituindo a uréia por uma quantidade adequada de NaCl, os resultados sendo expressos na Tabela VIII.

TABELA VIII

Valores da pressão intra-ocular, em mm de Hg, em arábus os olhos de coelhos anestesiados com pentobarbital sódico (25 mg/kg) e que receberam, por via venosa, solução hipertônica de NaCl em veículo glicosado, em volume correspondente ao 1 g/kg de uréia em solução equiosmótica.

	10 min.	20 min.	30 min.	40 min.	50 min.	60 min.	70 min.	80 min.	90 min.
	12,23	8,54	10,24	13,35	14,57	17,30	18,86	20,55	24,34
	14,57	11,20	14,57	14,57	14,57	17,30	18,86	20,55	24,34
	14,57	20,55	28,97	28,97	24,34	24,34	20,55	20,55	20,55
	14,57	18,86	28,97	28,97	24,34	24,34	20,55	20,55	20,55
	17,30	13,35	13,35	14,57	17,30	17,30	20,55	24,34	24,34
	17,30	15,88	17,30	17,30	20,55	20,55	15,88	24,34	24,34
	20,55	11,20	12,23	12,23	12,23	14,57	17,30	24,34	24,34
	20,55	10,24	10,24	10,24	12,23	14,57	17,30	20,55	20,55
	20,55	20,55	18,86	18,86	18,86	18,86	17,30	20,55	20,55
	20,55	18,86	18,86	18,86	18,86	18,86	17,30	20,55	20,55
T	172,74	149,23	173,59	177,92	177,85	187,99	184,45	216,87	224,45
M	17,27	14,92	17,35	17,79	17,78	18,79	18,44	21,68	22,44

Estes dados foram analisados estatisticamente em função dos apresentados na Tabela I, referente a animais que simplesmente se submeteram à anestesia tópica da córnea (Tabela VIII-a).

TABELA VIII-a

Análise de variância, comparando-se a pressão intra-ocular de animais submetidos apenas à anestesia tópica da córnea (Grupo 1) com a dos que receberam solução de NaCl em veículo glicosado, em volume corresponde ao de 1 g/kg de uréia em solução equiosmótica, estando anestesiados com pentobarbital sódico.

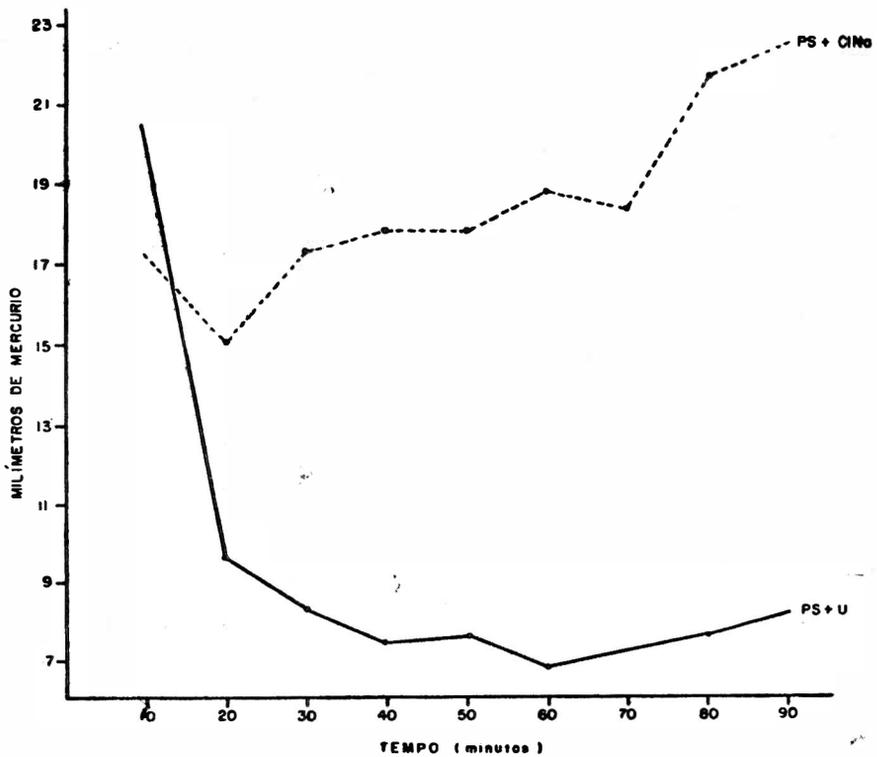
Fonte de variação	SQ	GL	Variância	F	P
"Entre tempos"	395,38	9	43,93	16,45	< 0,01
"Dentro"	245,96	92	2,67		
Total	641,34	101			

Resultado: **significante** ($P < 0,01$)

Nestas condições, a simples solução hipertônica de NaCl em veículo glicosado também diminuiu a pressão intra-ocular de modo **significante**, em função do que se observou em animais simplesmente submetidos à anestesia tópica da córnea. Todavia, o confronto entre os resultados deste

Grupo 5 com o do Grupo 4 — referente a coelhos anestesiados com pentobarbital sódico e que receberam uréia em vez de NaCl em solução equiosmótica — revela nítida distinção, conforme se pode apreciar no Gráfico 3.

Gráfico 3



Curvas de hipotensão ocular resultantes da administração de soluções hipertônicas, de uréia (U) ou de cloreto de sódio (NaCl), a coelhos anestesiados com pentobarbital sódico

L O T E II

Relaciona-se com o estudo das variações da concentração hidrogeniônica do humor aquoso e do sangue, de acordo com os diferentes grupos anteriormente especificados.

GRUPO 1. Em animais simplesmente submetidos à anestesia tópica da córnea, a comparação dos valores do pH no humor aquoso dos olhos direito e esquerdo não revelou diferença significante (Tabela IX).

TABELA IX

Valores do pH do humor aquoso dos olhos direito e esquerdo de coelhos apenas submetidos à anestesia tópica da córnea.

Animal	OD	OE
1	7,71	7,73
2	7,75	7,72
3	7,62	7,59
4	7,82	7,63
5	7,63	7,57
6	7,59	7,59
7	7,58	7,57
8	7,60	7,59
9	7,64	7,63
Total	68,94	68,67
Média	7,66	7,63

$$t = 0,26 \quad (P > 0,05)$$

Paralelamente, utilizando-se os mesmos animais submetidos apenas à anestesia tópica da córnea, foram feitas determinações de pH no sangue, para obtenção do valor médio, que foi de 7,507.

GRUPO 2. No estudo da influência da administração intravenosa da solução hipertônica de uréia em animais apenas com anestesia local da córnea, foram determinados os valores do pH do humor aquoso (Tabelas X e X-a) e do sangue (Tabelas XI e XI-a), as medidas sendo feitas 15, 60 e 90 minutos após a referida injeção.

TABELA X

Valores do pH do humor aquoso de coelhos, sob anestesia tópica da córnea, que receberam intravenosamente solução hipertônica de uréia-glicose (1 g/kg e 0.6 g/kg respectivamente)

	15 min.	60 min.	90 min.
	7,56	7,62	7,75
	7,74	7,74	7,72
	7,63	7,77	7,80
	7,68	7,75	7,69
	7,66	7,67	7,77
	7,69	7,70	7,47
	7,74	7,68	7,77
	7,74	7,63	7,74
	7,67	7,75	7,74
	7,68	7,65	7,74
	7,78	7,70	7,75
M	7,688	7,696	7,721

Estes dados foram analisados estatisticamente em função da média, equivalente a 7,645 (Tabela IX), determinada em animais submetidos simplesmente à anestesia tópica da córnea.

TABELA X-a

Análise de variância, comparando-se a média do pH do humor aquoso de coelhos simplesmente submetidos à anestesia tópica da córnea (Grupo I-II) com as dos que receberam 1 g/kg de uréia em solução hipertônica.

Fonte de variação	SQ	GL	Variância	F	P
"Entre tempos"	0,0448	3	0,0149	2.98	< 0,05
"Dentro"	0,2349	47	0,0050		
Total	0,2797	50			

Resultado: *significante* ($P < 0.05$)

Quanto ao efeito da injeção intravenosa da solução hipertônica de uréia no pH do sangue, as Tabelas XI e XI-a são ilustrativas.

TABELA XI

Valores do pH do sangue de coelhos sob anestesia tópica da córnea, que receberam intravenosamente solução hipertônica de uréia-glicose (1 g/kg e 0.6 g/kg respectivamente)

	15 min.	60 min.	90 min.
	7,59	7,58	7,68
	7,70	7,66	7,49
	7,60	7,72	7,63
	7,46	7,59	7,43
	7,63	7,72	7,69
	7,46	7,46	7,53
	7,64	7,53	7,62
	7,68	7,59	7,53
	7,51	7,49	7,70
	7,68	7,43	7,55
	7,70	7,63	7,66
M	7,604	7,581	7,591

Estes dados foram analisados estatisticamente em função da média, equivalente a 7,507, determinada em animais submetidos simplesmente à anestesia tópica da córnea.

TABELA XI-a

Análise de variância, comparando-se a média do pH sanguíneo de coelhos submetidos apenas à anestesia tópica da córnea (Grupo I-II) com as dos que receberam 1 g/kg de uréia e 0,6 g/kg de glicose em solução hipertônica.

Fonte de variação	SQ	GL	Variância	F	P
"Entre tempos"	0,0591	3	0,0197	2,43	> 0,05
"Dentro"	0,3191	39	0,0081		
Total	0,3782	42			

Resultado: não significante.

GRUPO 3. Os efeitos da anestesia com pentobarbital sódico (25 mg/kg por via venosa) sobre o pH do humor aquoso são indicados na Tabela XII e a análise de variância na XII-a; os referentes ao sangue, respectivamente na XIII e XIII-a.

TABELA XII

Valores do pH do humor aquoso de coelhos submetidos à anestesia com pentobarbital sódico (25mg/kg por via venosa).

	15 min.	60 min.	90 min.
	7,01	7,59	7,42
	7,58	7,61	7,52
	7,29	7,51	7,34
	7,66	7,56	7,43
	7,34	7,63	7,56
	7,41	7,52	7,57
	7,44	7,50	7,46
	7,54	7,52	7,49
	7,39	7,60	7,44
		7,41	7,52
		7,49	
M	7,406	7,540	7,475

Estes dados foram analisados estatisticamente em função da média, equivalente a 7,645 (Tabela IX), determinada em animais submetidos simplesmente à anestesia tópica da córnea.

TABELA XII-a

Análise de variância, comparando-se a média do pH do humor aquoso de coelhos submetidos simplesmente à anestesia tópica da córnea (Grupo I-II) com as dos anestesiados com pentobarbital sódico (25 mg/kg por via venosa).

Fonte de variação	SQ	GL	Variância	F	P
"Entre tempos"	0,3784	3	0,1261	11,16	< 0,01
"Dentro"	0,4992	44	0,0113		
Total	0,8776	47			

Resultado: **significante** ($P < 0,01$)

TABELA XIII

Valores do pH do sangue de coelhos submetidos à anestesia com pentobarbital sódico (25 mg/kg por via venosa).

	15 min.	60 min.	90 min.
	7,29	7,65	7,44
	7,44	7,43	7,49
	7,17	7,44	7,43
	7,44	7,49	7,43
	7,45	7,34	7,44
	7,53	7,52	7,49
	7,53	7,47	7,43
	7,45	7,50	7,43
	7,45	7,53	7,43
		7,43	7,44
		7,43	
M	7,416	7,475	7,445

Estes dados foram analisados estatisticamente em função da média, equivalente a 7.507, determinada em animais submetidos simplesmente à anestesia tópica da córnea.

TABELA XIII-a

Análise de variância, comparando-se a média de pH sanguíneo de coelhos submetidos simplesmente à anestesia tópica da córnea com as dos anestesiados com pentobarbital sódico (25 mg/kg por via venosa).

Fcrite de variação	SQ	GL	Variância	F	P
"Entre tempos"	0,0435	3	0,014	1,7	>0,05
"Dentro"	0,2973	36	0,008		
Total	0,3408	39			

Resultado: não significativo.

Grupo 4 Os efeitos da injeção intravenosa de solução hipertônica (1 g/kg de uréia e 0,6 g/kg de glicose) sobre o pH do primor aquoso são indicados na Tabela XIV e a análise de variância na XIVa os referentes ao sangue respectivamente na XV e XV-a.

TABELA XIV

Valores do pH do humor aquoso de coelhos anestesiados com pentobarbital sódico (25 mg/kg e que receberam intravenosamente 1 g/kg de uréia e 0,6 g/kg de glicose em solução hipertônica.

	15 min.	60 min.	90 min.
	7,65	7,76	7,79
	7,61	7,75	7,73
	7,60	7,75	7,77
	7,61	7,90	7,70
	7,78	7,75	7,71
	7,64	7,83	7,59
	7,86	7,79	7,74
	7,67	7,95	7,66
	7,96	7,78	7,75
	7,73	7,59	7,58
		7,71	7,89
			7,73
			7,71
M	7,711	7,778	7,719

Estes dados foram analisados estatisticamente em função da média, equivalente a 7,645 (Tabela IX), determinada em animais submetidos simplesmente à anestesia tópica da córnea.

TABELA XIV-a

Análise de variância, comparando-se a média do pH do humor aquoso de coelhos submetidos simplesmente à anestesia tópica da córnea (Grupo I-II) com as dos anestesiados com pentobarbital sódico (25 mg/kg) e que receberam 1 g/kg de uréia e 0,6 g/kg de glicose em solução hipertônica.

Fonte de variação	SQ	GL	Variância	F	P
"Entre tempos"	0,1266	3	0,0422	4,48	< 0,01
"Dentro"	0,4517	48	0,0094		
Total	0,5783	51			

Resultado: significativo ($P < 0,01$)

TABELA XV

Valores do pH sanguíneo de coelhos anestesiados com pentobarbital sódico (25 mg/kg) e que receberam intravenosamente 1 g/kg de uréia e 0,6 g/kg de glicose em solução hipertônica.

	15 min.	60 min.	90 min.
	7,65	7,61	7,74
	7,59	7,79	7,88
	7,64	7,69	7,74
	7,64	7,79	7,72
	7,77	7,66	7,74
	7,57	7,67	7,74
	7,78	7,75	7,74
	7,64	7,73	7,78
	7,76	7,77	7,59
	7,76	7,79	7,82
			7,55
			7,79
			7,50
M	7,680	7,725	7,710

Estes dados foram analisados estatisticamente em função da média, equivalente a 7,507, determinada em animais submetidos simplesmente à anestesia tópica da córnea.

TABELA XV-a

Análise de variância, comparando-se a média do pH sanguíneo de coelhos submetidos à anestesia tópica da córnea (Grupo I-II) com as dos anestesiados com pentobarbital sódico (25 mg/kg) e que receberam 1 g/kg de uréia e 0,6 g/kg de glicose em solução hipertônica.

Fcnte de variação	SQ	GL	Variância	F	P
"Entre tempos"	0,3127	3	0,104	20,8	<0,01
"Dentro"	0,2268	39	0,005		
Total	0,5395	42			

Resultado significativo ($P < 0,01$)

GRUPO 5. A semelhança do que foi feito no grupo correspondente do Lote I, administrou-se, a coelhos anestesiados com pentobarbital sódico (25 mg/kg), uma solução hipertônica contendo NaCl em vez de uréia,

porém com a mesma tonicidade usada nas outras experiências. Os efeitos sobre o pH do humor aquoso são indicados na Tabela XVI e a análise de variância na XVI-a; os referentes ao pH do sangue, respectivamente nas Tabelas XVII e XVII-a.

TABELA XVI

Valores do pH do humor aquoso de coelhos submetidos à anestesia com pentobarbital sódico (25 mg/kg) e que receberam solução hipertônica de NaCl-glicose, equiosmótica com a de uréia-glicose e em posologia equivalente.

	15 min.	60 min.	90 min.
	7,70	7,64	7,61
	7,69	7,66	7,59
	7,69	7,76	7,69
	7,68	7,74	7,68
	7,80	7,78	7,70
	7,75	7,66	7,67
M	7,71	7,70	7,65

Estes dados foram analisados estatisticamente em função da média, equivalente a 7,645 (Tabela XI), determinada em animais submetidos simplesmente à anestesia tópica da córnea.

TABELA XVI-a

Análise de variância, comparando-se a média do pH do humor aquoso de coelhos submetidos simplesmente à anestesia tópica da córnea (Grupo I-II) com as dos anestesiados com pentobarbital sódico (25 mg/kg) e que receberam solução hipertônica de NaCl-glicose, equiosmótica com a de uréia-glicose e em posologia equivalente.

Fonte de variação	SQ	GL	Variância	F	P
"Entre tempos"	0,0342	3	0,0114	2,65	> 0,05
"Dentro"	0,1404	32	0,0043		
Total	0,1746	35			

Resultado: não significante

TABELA XVII

Valores do pH do sangue de coelhos anestesiados com pentobarbital sódico (25 mg/kg) e que receberam solução hipertônica de NaCl. glicose, equiosmótica com a de uréia-glicose e em posologia equivalente.

	15 min.	60 min.	90 min.
	7,63	7,68	7,61
	7,70	7,68	7,57
	7,68	7,64	7,56
		7,75	
		7,73	
M	7,67	7,69	7,58

Estes dados foram analisados estatisticamente em função da média, equivalente a 7.507, determinada em animais simplesmente submetidos à anestesia tópica da córnea.

TABELA XVII-a

Análise de variância, comparando-se a média do pH sanguíneo de coelhos submetidos à anestesia tópica da córnea (Grupo L-II) com as dos anestesiado com pentobarbital sódico (25 mg/kg) e que receberam solução hipertônica de NaCl-glicose, equiosmótica com a de uréia-glicose e em posologia equivalente.

Fonte de variação	SQ	GL	Variância	F	P
"Entre tempos"	0,1441	3	0,0480	6,57	<0,01
"Dentro"	0,1247	17	0,0073		
Total	0,2688	20			

Resultado: significativo ($P < 0,01$)

—x—

Conquanto as drogas em estudo tivessem provocado variação do pH, quer no humor aquoso (HA) quer no sangue (S), considerados os tempos em que foi feita a sua medida, em nenhum dos "momentos" da experimentação foi alterada a relação HA/S da concentração hidrogeniônica (Tabela XVIII).

TABELA XVIII

Médias e relações do pH do humor aquoso (HA) e de sangue (S) nos diversos tempos experimentais dos diferentes grupos de coelhos do Lote II

Grupos	Materiais e Relação	"zero"	15 min.	60 min.	90 min.
1	HA	7,645			
	S	7,507			
	HA/S	1,01			
2	HA		7,688	7,696	7,721
	S		7,604	7,581	7,591
	HA/S		1,01	1,01	1,01
3	HA		7,406	7,540	7,415
	S		7,416	7,475	7,445
	HA/S		0,99	1,08	0,99
4	HA		7,711	7,778	7,719
	S		7,680	7,725	7,710
	HA/S		1,04	1,07	1,01
5	HA		7,710	7,700	7,650
	S		7,670	7,690	7,580
	HA/S		1,03	1,01	1,09

LOTE III

Relaciona-se com o estudo das variações do teor de bicarbonato no humor aquoso e no sangue, de acôrdo com os diferentes grupos anteriormente especificados. Tôdas as determinações no humor aquoso foram feitas em mistura de amostras de cada grupo de animais, pois o método de dosagem exige cêrca de 1 cm³ de material. quantidade esta não atingida sequer pela mistura de humor aquoso de ambos os olhos de um mesmo coelho; no sangue, porém, puderam ser feitas determinações tanto em misturas quanto em amostras individuais. Êstes fatos condicionaram certa diferença na apresentação e na avaliação dos resultados, pois tornou-se precária a análise estatística das variações de bicarbonato no humor aquoso, sendo aplicável, entretanto, nos dados referentes ao sangue.

A) Resultados referentes ao humor aquoso

Conquanto tivessem sido utilizados 68 coelhos — correspondendo a 136 amostras, entre olhos direito e esquerdo — para a determinação do teor de bicarbonato no humor aquoso, será feita uma simples apresentação dos dados obtidos (Tabela XIX), no máximo permitindo-se hipóteses sôbre a possibilidade de ocorrência ou não de variações induzidas pelas substâncias em estudo.

TABELA XIX

Teor de ions bicarbonato, expresso em mEq/l. em mistura de amostras de humor aquoso nos diversos grupos de coelhos.

Grupos	“zero”	15 min.	60 min.	90 min.
1	24.921			
2		24.134	22.879	25.491
3		24.098	23.870	24.478
4		22.555	22.929	25.375
5		24.187	21.344	24.080

Legenda. 1 — Animais simplesmente submetidos à anestesia tópica da córnea.

2 — Animais com anestesia tópica da córnea e que receberam a solução hipertônica de uréia.

3 — Animais anestesiados com pentobarbital sódico.

4 — Animais anestesiados com pentobarbital sódico e que receberam a solução hipertônica de uréia.

5 — Animais anestesiados com pentobarbital sódico e que receberam a solução de NaCl com a mesma tonicidade da de uréia.

“zero” — “Tempo” inicial.

Conforme se pode apreciar por esta Tabela, muito embora não fôsse possível aplicar-se tratamento estatístico aos resultados, aparentemente não se observaram variações no teor de bicarbonato em nenhum dos grupos de animais.

B) Resultados referentes ao sangue (plasma)

As determinações do teor de bicarbonato sanguíneo foram realizadas no plasma, tanto em amostras individuais (a) quanto em misturas (b) do sangue de todos os animais de cada grupo. Complementarmente (c), calculou-se a relação HA/P, confrontando-se as quantidades encontradas no humor aquoso (HA) e no plasma (P).

a) Na Tabela XX são apresentadas as médias das determinações individuais nos diversos grupos de coelhos.

TABELA XX

mEq/l de íons bicarbonato, expressos em médias das determinações feitas individualmente no plasma dos coelhos em experimentação.

Grupos	"zero"	15 min.	60 min.	90 min.
1	13.136			
2		12.834	13.823	14.789
3		26.159	18.334	19.663
4		19.864	18.589	16.170
5		18.737	18.838	19.383

Nota. Vide legenda da Tabela XIX.

Estes dados foram analisados estatisticamente, comparando-se o Grupo 1 — animais simplesmente submetidos à anestesia tópica da córnea — com os dos grupos restantes (Tabelas XX a, b, c e d).

TABELA XX-a

Análise de variância, comparando-se o teor de bicarbonato no plasma de coelhos sob anestesia tópica da córnea (Grupo 1) com o dos que receberam 1 g/kg de uréia e 0,6 g/kg de glicose em solução hipertônica (Grupo 2).

Fonte de variação	SQ	GL	Variância	F	P
"Entre tempos"	12.630,229	3	4.210,76	0.65	>0,05
"Dentro"	144.226,565	23	6.270,720		
Total	156.856,794	26			

Resultado: não significativo

TABELA XX.b

Análise de variância, comparando-se o teor de bicarbonato no plasma de coelhos sob anestesia tópica da córnea (Grupo 1) com o dos anestesiados com pentobarbital sódico (Grupo 3).

Fonte de variação	SQ	GL	Variância	F	P
"Entre tempos"	240.505,718	3	80.168,572	11,08	<0,01
"Dentro"	159.122,657	22	7.232,848		
Total	399.628,375	25			

Resultado: significativa ($P < 0,01$)

TABELA XX-c

Análise de variância, comparando-se o teor de bicarbonato no plasma de coelhos sob anestesia tópica da córnea (Grupo 1) com o dos que, anestesiados com pentobarbital sódico, receberam 1 g/kg de uréia e 0,6 g/kg de glicose em solução hipertônica (Grupo 4).

Fonte de variação	SQ	GL	Variância	F	P
"Entre tempos"	195.933,592	3	65.312,197	5,30	<0,01
"Dentro"	332.545,601	27	12.316,503		
Total	528.482,193	30			

Resultado: significativa ($P < 0,01$)

TABELA XX-d

Análise de variância, comparando-se o teor de bicarbonato no plasma de coelhos sob anestesia tópica da córnea (Grupo 1) com o dos que, anestesiados com pentobarbital sódico, receberam solução hipertônica de NaCl-glicose, equiosmótica com a de uréia-glicose e em posologia equivalente (Grupo 5).

Fonte de variação	SQ	GL	Variância	F	P
"Entre tempos"	204.833,492	3	68.277,830	8,64	<0,01
"Dentro"	292.247,171	37	7.898,572		
Total	497.080,663	40			

Resultado: significativa ($P < 0,01$)

b) Na Tabela XXI são apresentadas as médias das determinações feitas em misturas de plasma dos coelhos dos diversos grupos.

TABELA XXI

Teor de íons bicarbonato, expresso em Eq/L, em misturas de amostras de plasma dos coelhos dos diversos grupos.

Grupos	"zero"	15 min.	60 min.	90 min.
1	19.503			
2		14.760	13.571	14.388
3		23.171	16.686	17.921
4		16.228	17.706	16.921
5		17.375	16.844	17.897

Nota: Vide legenda da Tabela XIX.

Por esta Tabela, pode se verificar que os resultados das determinações feitas em misturas de amostras de plasma não se superpõem às realizadas em amostras individuais (Tabela XX). Conquanto estas últimas sejam mais precisas, julgou-se aconselhável utilizarem-se os resultados da Tabela XXI — referentes a misturas de amostras — para o estudo da relação HA/P, pois no humor aquoso somente puderam ser feitas determinações em misturas de amostras.

c) Na Tabela XXII são apresentadas as relações HA/P do teor de íons bicarbonato, com base nos dados constantes das Tabelas XIX e XXI.

TABELA XXII

Médias e relações do teor de íons bicarbonato em misturas de amostras de humor aquoso (HA) e de plasma (P) nos diversos tempos da experiência dos diferentes grupos de coelhos do Lote III.

Grupos	Materiais e Relação	"zero"	15 min.	60 min.	90 min.
1	HA	24.921			
	P	19.503			
	HA/P	1,27			
2	HA		24.134	22.879	25.491
	P		14.760	13.571	14.388
	HA/P		1,63	1,68	1,77
3	HA		24.098	23.870	24.478
	P		23.131	16.686	17.921
	HA/P		1,04	1,41	1,36
4	HA		22.555	22.929	25.375
	P		16.228	17.706	19.921
	HA/P		1,38	1,29	1,49
5	HA		24.187	21.344	24.080
	P		17.375	16.844	17.897
	HA/P		1,39	1,26	1,34

LOTE IV

Relaciona-se com o estudo das variações da osmolalidade no humor aquoso e no plasma, de acôrdo com os diferentes grupos anteriormente especificados. As determinações de osmolalidade foram feitas nas mesmas amostras, quer de humor aquoso quer de sangue, utilizadas para as medidas do teor de bicarbonato. Por isto, a apresentação dos resultados será semelhante à empregada no Lote III.

A) Resultados referentes ao humor aquoso

Na Tabela XXIII são apresentados os valores obtidos nos diversos grupos de animais.

TABELA XXIII

Osmolalidade, expressa em mós/l, em misturas de amostras de humor aquoso nos diversos grupos de coelhos.

Grupos	"zero"	15 min.	60 min.	90 min.
1	302,5			
2		322	315	326
3		302	303	280
4		326	324	298,5
5		329	336	328

Nota: Vide legenda da Tabela XIX.

Assim, os valores da osmolalidade, muito embora não tivessem sido tratados estatisticamente, parecem ser maiores após a administração de soluções hipertônicas, tanto de uréia quanto de cloreto de sódio, em veículo glicosado; a anestesia com pentobarbital sódico não a modificou durante os primeiros 60 minutos, notando-se tendência para diminuição até se completarem os 90 minutos de observação.

B) Resultados referentes ao sangue (plasma)

As determinações da osmolalidade sanguínea foram realizadas no plasma, tanto em amostras individuais (a) quanto em misturas (b) do sangue de todos os animais de cada grupo. Complementarmente (c), calculou-se a relação HA/P, confrontando-se os valores encontrados no humor aquoso (HA) e no plasma (P).

a) Na Tabela XXIV são apresentadas as médias dos valores individuais da osmolalidade nos diversos grupos de coelhos.

TABELA XXIV

Osmolalidade, em mOsm/l, expressa em médias das determinações feitas individualmente no plasma dos coelhos em experimentação.

Grupos	"zero"	15 min.	60 min.	90 min.
1	293,45			
2		324,5	317,5	324,25
3		294,4	289,8	285,5
4		313	321,8	328,4
5		332,8	333,25	330,95

Nota: Vide legenda da Tabela XIX.

Estes dados foram analisados estatisticamente, comparando-se o Grupo 1 — animais simplesmente submetidos à anestesia tópica da córnea — com os dos grupos restantes (Tabelas XXIV a, b, c, e d).

TABELA XXIV-a

Análise de variância, comparando-se a osmolalidade do plasma de coelhos sob anestesia tópica da córnea (Grupo 1) com a dos que receberam 1 g/kg de uréia e 0,6 g/kg de glicose em solução hipertônica (Grupo 2).

Fonte de variação	SQ	GL	Variância	F	P
"Entre tempos"	5.316,75	3	1.772,25	8,00	< 0,01
"Dentro"	4.870,73	22	221,39		
Total	10.187,48	25			

Resultado: significativo ($P < 0,01$)

TABELA XXIV-b

Análise de variância, comparando-se a osmolalidade do plasma de coelhos sob anestesia tópica da córnea (Grupo 1) com a dos que submeteram-se à anestesia com pentobarbital sódico (Grupo 3).

Fonte de variação	SQ	GL	Variância	F	P
"Entre tempos"	314,28	3	104,76	0,54	> 0,05
"Dentro"	4.221,73	22	191,89		
Total	4.536,01				

Resultado: não significativo

TABELA XXIV-c

Análise de variância, comparando-se a osmolalidade do plasma de coelhos sob anestesia tópica da córnea (Grupo 1) com a dos que, anestesiados com pentobarbital sódico, receberam 1 g/kg de uréia e 0.6 g/kg de glicose em solução hipertônica (Grupo 4).

Fonte de variação	SQ	GL	Variância	F	P
"Entre tempos"	5.948,52	3	1.982,84	107,6	<0,01
"Dentro"	386,73	21	18,41		
Total	6.335,25	24			

Resultado: significante ($P < 0.01$)

TABELA XXIV-d

Análise de variância, comparando-se a osmolalidade do plasma de coelhos sob anestesia tópica da córnea (Grupo 1) com a dos que, anestesiados com pentobarbital sódico, receberam solução hipertônica de NaCl-glicose, equiosmótica com a de uréia-glicose e em posologia equivalente (Grupo 5).

Fonte de variação	SQ	GL	Variância	F	P
"Entre tempos"	12.937,22	3	4.312,00	19,01	<0,01
"Dentro"	8.618,00	38	226,78		
Total	21.555,22	41			

Resultado: significante ($P < 0.01$)

b) Na Tabela XXV são apresentadas as médias das determinações de osmolalidade feitas em misturas de plasma dos coelhos dos diversos grupos.

TABELA XXV

Valores da osmolalidade, expressos em mOsm/l, em misturas de amostras de plasma dos coelhos dos diversos grupos

Grupos	"zero"	15 min.	60 min.	90 min.
1	296			
2		326	321	311
3		299	289	280
4		300	311	319,5
5		335	326	324,5

Nota: Vide legenda da Tabela XIX.

e) Por motivo semelhante ao referido no Lote III, a relação HA/P foi estudada (Tabela XXVI), confrontando-se os resultados obtidos em misturas de humor aquoso e de plasma, que foram apresentados, respectivamente, nas Tabelas XXIII e XXV.

TABELA XXVI

Médias e relações da osmolalidade em misturas de amostras de humor aquoso (HA) e de plasma (P) nos diversos tempos de experiência dos diferentes grupos de coelhos do Lote IV.

Grupos	Materiais e Relação	"zero"	15 min.	60 min.	90 min.
1	HA	302,5			
	P	296			
	HA/P	1,02			
2	HA		322	315	326
	P		326	321	311
	HA/P		0,98	0,98	1,08
3	HA		302	303	280
	P		299	289	280
	HA/P		1,01	1,04	1,00
4	HA		326	324	298,5
	P		300	311	319,5
	HA/P		1,08	1,04	0,93
5	HA		329	336,5	328
	P		335	326	324,5
	HA/P		0,95	1,03	1,01

D I S C U S S Ã O

A experimentação em animais de laboratório possibilita, de modo geral, que se criem situações as mais diversas, algumas impossíveis de se reproduzirem em clínica. Assim, no estudo das variações da pressão intra-ocular e dos fatores que nela interferem, apenas experimentalmente podem ser esmiuçados certos pormenores. Todavia, é difícil, quando não mesmo impossível, produzir, em animais, alterações equivalentes às observações em patologia humana.

Em que pese, porém, às limitações de um trabalho estritamente experimental, êle fornece subsídios úteis para a compreensão de fenômenos biológicos observados no próprio homem. Tal fato encontra objeção no estudo do glaucoma.

Conquanto se possa provocar hipertensão ocular em animais de experiência — conforme, aliás, já foi feito inclusive na Cadeira de Oftalmologia da Faculdade de Medicina de São Paulo (CARVALHO, 1961) — o quadro obtido assemelha-se apenas à síndrome glaucomatosa observada em clínica. Por isto, e também para evitar a participação de fatores distintos dos existentes em patologia humana, decidimo-nos pelo estudo da influência da solução hipertônica de uréia em animais normais. Esta orientação se justifica porque o presente trabalho não encara o problema do glaucoma em si, mas apenas a ação hipotensora ocular de um dos recursos utilizados no tratamento desta afecção.

Tendo sido a uréia em forma hipertônica a substância escolhida para a realização do presente trabalho, foi necessário associar-se glicose para prevenir o efeito hemolítico daquela substância, conforme também o fizeram, entre outros, JAVID & SETTLAGE (1956), BUNGE et al (1957). Assim sendo, esta associação não visa a um refôrço da ação da uréia, muito embora a glicose, por si, possa induzir hipotensão ocular. No entanto, a sua presença, na solução usada, deve ser levada em conta, na apreciação dos resultados das experiências. Dada a impossibilidade de se distinguir, no efeito global, o que correspondia à ação da uréia daquela que decorria da ação da glicose, esta monose foi usada na mesma proporção em tôdas as experiências, inclusive nas testemunhas, tornando-se um fator constante. Dêste modo, afastou-se a responsabilidade da glicose nas diferenças observadas entre diversos grupos de animais.

Em clínica, quando se administra intravenosamente a solução hipertônica de ureia, com o fim de diminuir a pressão intra-ocular, ocorrem, com certa frequência, efeitos colaterais intensos e muito desagradáveis, tais como náusea, cefaléia e mal-estar geral. Dadas as dificuldades para a comprovação dessas ações secundárias da uréia em condições experimentais, inclusive no que concerne à parte subjetiva, considerou-se oportuna a realização de experiências em animais sob anestesia geral. Afora esta proteção dos animais, a anestesia geral permite maior facilidade de manipulação e melhores condições para a tomada da pressão intra-ocular. Todavia, originou-se um problema na pesquisa, pois, tornou-se indispensável a averiguação da influência porventura exercida por este tipo de anestesia nos efeitos da solução hipertônica sobre a pressão intra-ocular. Esta questão foi tratada em trabalho anterior (MAGALHÃES et al., 1963), mas foi reproduzida nesta tese com o propósito de dar unidade ao assunto. A influência da simples anestesia geral sobre a pressão intra-ocular já mereceu a atenção de STONE & PRIJOT (1955), que a estudaram no coelho, e de MAGORA & COLLINS (1961), no homem.

As nossas observações mostraram que a simples anestesia geral é suficiente, por si, para induzir hipotensão ocular. Confrontados estes resultados com os obtidos com a administração de uréia — quer em animais sob simples anestesia tópica da córnea, quer nos submetidos à anestesia geral — foi possível demonstrar-se que o pentobarbital sódico e a uréia atuam sinêrgicamente na pressão ocular, muito embora a solução hipertônica da uréia se deva a maior responsabilidade no resultado global. Não deixa, contudo, de ser expressivo o efeito aditivo proporcionado por estas duas substâncias.

O estudo sobre as variações de pH foi lembrado com base na hipótese de que a solução hipertônica de uréia deve promover alterações eletrolíticas, em virtude de ser osmoticamente ativa, e, desta maneira, podendo interferir na concentração hidrogeniônica, onde provoca efeitos intensos. De fato, os resultados obtidos demonstraram a propriedade desta lembrança.

A propósito do estudo relacionado com o pH do humor aquoso, julgamos oportuno comparar os valores obtidos em ambos os olhos de cada coelho, não só para estabelecimento de um confronto, mas também com a finalidade de melhor aproveitamento dos animais utilizados na experimentação. Os nossos resultados não revelaram diferença significativa entre OD e OE. Esta verificação de certo modo corrobora a de KINSEY (1950) que, ao comparar a pressão osmótica no humor aquoso dos olhos direito e esquerdo de coelhos, também não encontrou diferença significativa.

Como o método usado para a medida do pH permite o uso de quantidade muito pequena de material, foi possível fazerem-se determinações em cada um dos olhos dos animais em experimentação, proporcionando a obtenção de maior número de dados. No sangue, todavia, as determinações foram individuais — uma para cada coelho — e, portanto, em menor número do que no caso anterior.

A administração de uréia, na vigência de anestesia tópica da córnea, promoveu um aumento do pH ($P < 0,05$) do humor aquoso, permanecendo inalterado o do sangue. No entanto, em muitas experiências os coelhos foram anestesiados com pentobarbital sódico, razão pela qual se impôs a verificação do efeito produzido por esta substância. Observou-se, então, que a simples anestesia com o referido barbitúrico também altera o pH ($P < 0,01$) do humor aquoso, porém, em sentido oposto à variação induzida pela uréia. No entretanto, à semelhança do que se verificou em relação com a uréia, o pentobarbital sódico também não modificou o pH do sangue. Assim sendo, tanto a uréia quanto o barbitúrico, empregados separadamente, apenas modificaram o pH do humor aquoso, sem correspondência para o lado do sangue. Todavia, quando usados simultaneamente, predominou no humor aquoso o efeito alcalinizante da uréia, e, por paradoxal que possa parecer, houve alteração paralela do pH do sangue.

Por outro lado, os coelhos que receberam solução hipertônica de cloreto de sódio, com a mesma tonicidade da solução de uréia, não apresentaram alteração significativa do pH do humor aquoso, tendo havido, entretanto, alcalinização do sangue ($P < 0,01$).

Assim sendo, as alterações de pH, quer no humor aquoso, quer no sangue, assumem a relevância de fatos comprovados, se bem que permitam apenas hipóteses sobre variações concomitantes de trocas electrolíticas entre o meio extracelular e o intracelular. De fato, a interpretação dos fenômenos observados torna-se sobremaneira difícil, pois, tanto a uréia quanto o NaCl em soluções hipertônicas diminuem a pressão intraocular, embora não promovam alterações semelhantes no pH dos referidos meios.

Dentro desta questão, todavia, poderiam revestir-se de interesse as relações da concentração hidrogeniônica entre humor aquoso e sangue, talvez com maior importância que as oscilações em valores absolutos num ou noutro. O valor das médias dos resultados obtidos, em coelhos submetidos apenas à anestesia tópica da córnea demonstra que o pH do humor aquoso é mais elevado que o do sangue, assim se confirmando a verificação de KINSEY (1950, 1953). Por influência da uréia, reduziu-se essa diferença, embora se mantivesse uma relação HA/sangue maior que 1. du-

rante o tempo de observação. O mesmo não aconteceu, porém, nas experiências com animais simplesmente anestesiados com pentobarbital sódico, pois, chegou a se inverter a referida relação. No entanto, quando do uso simultâneo do barbitúrico com uréia ou com NaCl, não se inverteu a relação HA/sangue, embora as diferenças entre as médias tivessem sido menores que no grupo testemunha. Evidenciadas as variações do pH por influência das substâncias em estudo, aumentou o interesse em se averiguar o comportamento de electrólitos nas mesmas condições. DAVSON (1956), num trabalho de revisão, apresenta os dados de outros AA. e os seus próprios sobre os teores de vários íons no humor aquoso de coelhos normais, assinalando que uma alta concentração de bicarbonato é associada com uma baixa concentração de cloro, e vice-versa. Por outro lado, CARVALHO et al. (1963) estudaram as variações dos íons cloro, potássio e sódio na vigência do efeito hipotensor ocular induzido pela uréia em forma hipertônica na mesma espécie animal. Como complementação deste último trabalho, pareceu-nos oportuno determinar os valores do íon bicarbonato, em condições semelhantes, tanto no humor aquoso quanto no sangue.

O cloro, na observação desses últimos AA., não sofreu alterações apreciáveis por influência da administração de uréia nas diversas condições em que se realizou o estudo. No presente trabalho, os dados referentes ao teor de bicarbonato no humor aquoso, conquanto não tivessem sido submetidos à análise estatística por motivo já aludido, não indicaram variação nítida; no plasma, entretanto, houve diferenças significativas sempre que se usou, isolada ou associadamente, o pentobarbital sódico como anestésico; o aumento do referido teor sendo, em parte, antagonizado pela uréia ou cloreto de sódio em soluções hipertônicas equiosmóticas.

O teor de íons bicarbonato nas misturas de amostras de humor aquoso ou de sangue, apresentados na tabela XXII mostram que não houve inversão da relação humor aquoso/plasma, havendo, em todos os tempos da experimentação, maior teor de bicarbonato no humor aquoso do que no plasma.

Embora a possível correlação entre fator osmótico e pressão intraocular se revista de especial importância e tenha sido objeto de numerosos estudos, ainda não está esclarecido o modo pelo qual soluções hipertônicas promovem hipotensão ocular.

BENHAM, DUKE-ELDER & HOGDSON (1938) verificaram que o éter etílico altera a osmolaridade do sangue de animais, nele sendo atingidos valores de tonicidade maiores que no humor aquoso, e, desta maneira, invertendo-se a relação aquoso/plasma normalmente encontrada.

Por isto, assumiu relevância o fato, por nós observado, de que a anestesia com pentobarbital sódico não modifica a osmolalidade no humor aquoso nem no plasma de coelhos, mantendo-se a referida relação. Convém ser assinalado, a propósito, que as determinações de osmolalidade, no presente trabalho, foram feitas com o osmômetro de Fiske, que — baseando-se na propriedade coligativa das soluções, isto é, medindo o número de partículas dispersas — permite a obtenção de dados mais precisos do que outros métodos de uso corrente. Não obstante, deve ser mencionado que os nossos resultados, referentes a medidas feitas à antes da administração de soluções hipertônicas, praticamente equivalem aos obtidos, também em coelhos, por HINSEY (1950).

A apreciação dos dados por nós obtidos reveste-se de certo grau de dificuldade em virtude da relativa imprecisão dos resultados das determinações feitas, obrigatoriamente, em misturas de amostras. Aliás, por este motivo, não foi julgado conveniente submetê-los à análise de variância. No entanto, alguns fatos sugerem a natureza dos efeitos induzidos pelas substâncias utilizadas. A anestesia com pentobarbital sódico não alterou nitidamente a osmolalidade do humor aquoso nem inverteu a relação HA/plasma. A uréia, na vigência de anestesia tópica da córnea, aumentou a osmolalidade de ambos, chegando, porém, a inverter a referida relação durante os primeiros 60 minutos, isto é, até ser atingido o máximo do efeito hipotensor. No entanto, quando a uréia agiu em animais anestesiados com o barbitúrico, contrariamente ao acima mencionado, a relação HA/plasma somente se inverteu quando se iniciou o esvaecimento do efeito hipotensor. Por outro lado, a substituição da uréia por NaCl em solução equiosmótica, estando os animais sob o efeito do anestésico geral, promoveu uma inversão inicial da relação em aprêço, que logo tornou ao equilíbrio normal, muito embora a osmolalidade se mantivesse em níveis elevados, tanto no humor aquoso, quanto no sangue.

Ao se confrontarem os efeitos de soluções de uréia e de NaCl em coelhos sob anestesia geral, a discrepância observada talvez seja aparente, desde que se considerem as diferenças na duração dos períodos de hipotensão ocular provocados por uma e outra. Por outro lado, utilizando-se outra linha de raciocínio, a aludida discrepância pode indicar que a hiperosmolaridade não deve ser o único fator participante no efeito hipotensor ocular de soluções hipertônicas, considerada a diferente difusibilidade das substâncias em foco. De fato, o cloreto de sódio, obedecendo ao equilíbrio de DONNAN, não se comporta de maneira semelhante à da uréia.

Em 1932, POOS (cit por DAVSON, 1962) observou que o período de abaixamento da pressão intra-ocular, conseqüente à injeção de uma

solução hiperosmolar, durava muito mais do que a alteração da osmolaridade do plasma, mantida por poucos minutos. Esse autor ligou ambas as carótidas comuns de um coelho e injetou, em uma delas, solução hipertônica de NaCl; a pressão diminuiu e permaneceu baixa no olho do lado correspondente à injeção, enquanto a pressão do outro olho não foi alterada. A baixa da pressão intra-ocular prolongada, portanto, não deveria provir de alteração da osmolaridade sistêmica, pois, se assim o fosse, os dois olhos manifestariam os mesmos efeitos; provavelmente, então, as soluções hipertônicas diminuiriam a pressão venosa intra-ocular.

O mecanismo de produção do humor aquoso far-se-ia através da secreção ativa de certos íons pelas células do epitélio ciliar e por difusão através da íris (LANGHAM, 1958), enquanto o transporte da água estaria garantido pela força osmótica (DAVSON, 1962). BÁRÁNYI (1958) sugeriu que, sob a ação de sobrecargas osmóticas, se poderia diminuir a produção do humor aquoso. Por outro lado, as soluções hipertônicas agiriam determinando uma corrente de exosmose, isto é, provocariam retirada de água do interior do olho, baixando, assim, a pressão intra-ocular. As soluções hipertônicas, por nós usadas, diminuem a pressão intra-ocular, fato observado pelos autores já citados. Entretanto, TANNER & HARRIS (1959) obtiveram, em gatos, elevação da pressão intra-ocular por influência de soluções hipertônicas de glicose, não tendo conseguido explicação para esse achado.

Comentando esse trabalho, BALLINTINE (1959) mostra-se céptico quanto à interpretação de pequenas diferenças de pressão osmótica entre o humor aquoso e o plasma, pois, há muitos fatores que contribuem para falsear esses resultados. Assim, a perda de CO² do plasma, com a mudança de temperatura, a centrifugação e a heparinização das amostras determinariam modificações do pH, alterando a atividade dos íons em suas trocas, com conseqüente elevação da pressão intra-ocular.

CONCLUSÕES

Conquanto os resultados do presente estudo não esclareçam o mecanismo íntimo da ação hipotensora ocular da solução hipertônica de uréia, administrada por via venosa, permitiram a evidência de alguns fatos:

1 — A uréia em solução hipertônica, quando administrada intravenosamente em coelhos submetidos apenas à anestesia tópica da córnea, provoca rápida diminuição da pressão intra-ocular. Esta ação é mais pronunciada entre os 30 e os 60 minutos após a injeção, mantendo-se até os 90 minutos, quando se inicia o seu esvaecimento.

2 — O efeito hipotensor ocular da solução hipertônica de uréia é mais intenso e prolongado com o pentobarbital sódico com a mesma tonicidade e administrada em volume equivalente.

3 — A anestesia geral com pentobarbital sódico determina, por si, uma diminuição da pressão intra-ocular, acentuando, quando do uso simultâneo, o efeito hipotensor induzido pela solução hipertônica de uréia.

4 — A uréia, em solução hipertônica, aumenta o pH do humor aquoso de coelhos anestesiados, ou não, com pentobarbital sódico, muito embora a simples anestesia com esta última substância promova uma diminuição.

5 — A administração de uréia não altera o teor de bicarbonato do humor aquoso de coelhos, anestesiados, ou não, com pentobarbital sódico; no plasma, em que pese às variações das medidas em misturas de amostras, não se observaram diferenças apreciáveis quando as determinações foram feitas em amostras individuais.

6 — O pentobarbital sódico, em administração singela como anestésico, não altera a osmolalidade do humor aquoso e do plasma de coelhos. Quanto ao teor de bicarbonato, não se modificou no humor aquoso, mas no plasma houve aumento, mais evidente em determinações procedidas em amostras individuais.

7 — A uréia sob forma hipertônica eleva a osmolalidade do H.A. e do Plasma de coelhos anestesiados ou não com pentobarbital sódico.

BIBLIOGRAFIA

- ACKERMAN, A. L. — The action of urea in acute glaucoma. *Am. J. Ophthal.* **52**:875-880, 1961.
- ADAMS, R.; KIRSCHNER, R. & Leopold, I. — Ocular hipotensive effect of intravenously administered Manitol. *Arch. Ophthal.* **69**:55-58, 1963.
- ADLER, F. H. — Is the aqueous humor a dialysate? *Arch. Ophthal.* **10**:11-19, 1933.
- BALLINTINE, E. J. — Discussão do Trabalho de Tanner & Harris (1959)
- BARÁNYI, E. H. — Osmotic factors in the formation of aqueous humor glaucoma — Tr. 3rd. Ccnf. The Josian Macy Jr. Foundation, 1958.
- BELLOWS, J.; PUNTENNEY, J. & COWEN, J. — Use of Sorbitol in glaucoma. *Arch. Ophthal.* **20**:1036-1043, 1938.
- BENHAM, G. H.; DUKE-ELDER, W. S. & HODGSON, T. H. — The osmotic pressure of the aqueous humor in the normal and glaucomatous eye. *J. Physiol. (Lond.)* **92**:355-360, 1938.
- BUNGE, R.; DANFORTH, C. & SETTLAGE, P. — Effects of intravenous urea on intraocular pressure in the Monkey. *Arch. Ophthal.* **57**: 659-667, 1957.
- CANTONNET, A. — Essai de traitement du glaucome par les substances osmotiques. *Arch. Ophthal. (Paris)* **24**:193, 1904 apud Keith, C. G. (1961).
- CARVALHO, C. A. — Histopatologia da Retina e Nervó Optico no glaucoma Experimental. Tese — Fac. Med. da Univ. de S. Paulo — 1961.
- CARVALHO, C. A.; MAGALHÃES, P. B.; RAMOS, A.; SPINA FRANÇA, A. e GIEBRESCHT, A. — Alteração dos ions Sódio, Potássio e Cloro no humor aquoso e no plasma de coelho sob a ação de uréia hipertônica. *Rev. Bras. Oftal.* **22**(3): Set. 1963 (no prelo).
- CREWS, S. J. & DAVIDSON, S. I. — Intravenous urea therapy in glaucoma. *Brit. J. Ophthal.* **45**:769-777, 1961.
- CREWS, S. J. & DAVIDSON, S. I. — Biochemical observations during intravenous urea therapy. *Brit. J. Ophthal.* **46**:597-600, 1962.
- DAVIS, M.; DUEHR, P. & JAVID, M. — The clinical use of urea for reduction of intraocular pressure. *Arch. Ophthal.* **65**:526-531, 1961.
- DAVSON, H. & THOMASSEN, T. L. — The effect of intravenous infusion of hypertonic saline on the intraocular pressure. *Brit. J. Ophthal.* **36**:355-359, 1950.

- DAVSON, H. — Physiology of the ocular and cerebrospinal fluids. London, J. A. Churchill, pag. 285, 1956.
- DAVSON, H. — The Eye. Vegetative physiology and biochemistry. N. York-London — Academic Press vol. 1, 1962.
- DE ROETH, A. Jr. — Effect of changes in osmotic pressure of blood on aqueous humor dynamics. Arch. Ophthal. 52:571-582, 1954.
- DUKE-ELDER, W. S. — The reaction of intraocular pressure to osmotic variation in the blood. Brit. J. Ophthal. 10:1-19, 1926.
- DYAR, E. W. & MATTHEW, W. B. — Use of sucrose preparatory to surgical treatment of glaucoma. Arch. Ophthal. 18:57-61, 1937.
- FINK, A. I.; BINKHORST, R. D. & FUNAHASHI, T. — Intravenous urea and angle closure glaucoma. Am. J. Ophthal. 52:872-875, 1961.
- FREMONT-SMITH, F. & FORBES, H. — Intraocular and intracranial pressure. An experimental study. Arch. Neurol. and Psychiat. 18:550-564, 1927.
- GALIN, M.; AIZAWA, F. & MCLEAN, J. — Urea as an osmotic ocular hypotensive agent in glaucoma. Arch. Ophthal. 62:347-352, 1959.
- GALIN, M.; AIZAWA, F. & MACLEAN, J. — Oral urea as an osmotic ocular hypotensive agent. Arch. Ophthal. 62:1099-1100, 1959.
- GALIN, M.; AIZAWA, F. & MACLEAN, J. — A comparison of intraocular pressure reduction following urea and sucrose administration. Arch. Ophthal. 63:281-282, 1960.
- GALIN, M.; AIZAWA, F. & MCLEAN, J. — Intravenous urea and the treatment of acute angle-closure glaucoma. Am. J. Ophthal. 50:379-384, 1960.
- GALIN, M. & BARAS, I. — Intravenous urea in retinal detachment surgery. Arch. Ophthal. 65:652-656, 1961.
- GALIN, M.; MANO, H. & DAVIDSON, R. — Aqueous and blood urea nitrogen levels after intravenous urea administration. Arch. Ophthal. 65:805-807, 1961.
- GALIN, M. & DAVIDSON, R. — Hypotensive effects of urea in inflamed and non inflamed eye. Arch. Ophthal. 68:633-635, 1962.
- HARRIS, J. E.; CARLSON, A. E.; GRUBER, L. & HOKINSON, G. — The Aqueous; serum sodium and potassium steady state ratios in the rabbit and the influence of Diamox and dibenamine thereon. Am. J. Ophthal. 44:409-418, 1957.
- HEUSCHER, R. & FLOCKS, M. — Experimental tonometry and tonography on rabbits. Arch. Ophthal. 63:201-211, 1960.
- HERTEL, E. — Experimentelle untersuchungen über die Abhängigkeit des Augendrucke von der Blutbeschaffenheit. Graefes Arch. Ophthal. 88:197-229, Jun., 1914. Resumo in Zbl. ges. Ophthal. 2:169-170, 1920.

- HILL, K.; WHITNEY, J. & TROTTER, R. — Intravenous hipertonic urea in the management of acute angle-closure glaucoma. *Arch. Ophthal.* **65**:497-503, 1961.
- JAVID, M. & SETTLAGE, P. — Effect of urea on cerebrospinal fluid pressure in humor subjects. *J. Amer. Med. Ass.* **160**(11):943-949, 1956.
- JAVID, M. — Urea — New use of an old agent. *Surg. Clin. N. Amer.* **38**:907-910, 1958.
- JAVID, M. & ANDERSON, J. — The effect of urea on cerebrospinal fluid pressure in monkeys before and after bilateral nephrectomy. *J. Lab. Clin. Med.* **53**:484-489, 1959.
- KEITH, C. G. — Intravenous urea in glaucoma. *Brit. J. Ophthal.* **45**:307-311, 1961.
- KINSEY, V. E. — The chemical composition and the osmotic pressure of the aqueous humor and plasma of the rabbit. *J. Gen. Physiol.* **34**:389-401, 1950.
- KINSEY, V. E. — A unified concept of aqueous humor dynamics and the maintenance of intracocular pressure. *Arch. Ophthal.* **44**:215-235, 1950.
- KINSEY, V. E. — Comparative chemistry of aqueous humor in posterior and anterior chambers of rabbit eye. *Arch. Ophthal.* **50**:401-417, 1953.
- KWITKO, M. L. & COSTENBADER, F. D. — Glaucoma due to secondary hyphema; a report of 2 cases treated with intravenous urea. *Am. J. Ophthal.* **53**:590-595, 1962.
- LANGHAM, M. E. — Aqueous humor and control of intraocular pressure. *Physiol. Rev.* **38**:215-242, 1958.
- LEVENE, R. Z. — Sodium and potassium concentration following acetazolamide. *Arch. Ophthal.* **59**:868-872, 1958.
- LINDBERG, H. A.; WALD, M. H. & BARKER, M. H. — Renal changes following administration of hypertonic solutions. *Arch. Intern. Med.* **63**:907-918, 1939.
- MAGALHÃES, P. B.; CARVALHO, C. A. & GOLDCHMIT, M. — O uso da uréia hipertônica nas hipertensões intraoculares. *Rev. Hosp. Clin. Univ. S. Paulo* **17**:413-416, 1962.
- MAGALHÃES, P. B.; CARVALHO, C. A.; RAMOS, A. O. — O efeito hipertensor ocular do Pentobarbital Sódico em coelhos. *Rev. Bras. Oftal.* Vol. **22**, n.º 3, Set. 1963 (no prelo).
- MAGORA, F. & COLLINS, V. J. — The influence of general anesthetic agents on intraocular pressure in man. *Arch. Ophthal.* **66**:806-811, 1961.
- OOSTERHUIS, J. A. — Intravenous urea in the management of hemorrhagic glaucoma. *Acta Ophthal.* **40**:243-254, 1962.

- POOS, F. — Uber die drucksenkendenn Faktoren bei der sogenannten osmotischen Hypotonie. *Klin. Mbl. Augenheilk.* **89**:145-170, 1932. Resumo in *Zbl. ges. Ophthal.* **28**:405-406, 1933.
- SCOTT, J. M. — The use of urea in ophthalmology. *Am. J. Ophthal.* **53**:988-993, 1962.
- SMITH, E. & DRANCE, S. — Reduction of human intraocular pressure with intravenous mannitol. *Arch. Ophthal.* **68**:734-737, 1962.
- STONE, H & PRIJOT, E. — The effect of a barbiturate and paraldehyde on aquecus humor dynamics in rabbits. *Arch. Ophthal.* **54**:834-840, 1955.
- TANNER, K. N. & HARRIS, J. E. — The effect of artificial osmotic loads on the intraocular pressure. *Am. J. Ophthal.* **48**:(II) 487-500, 1959.
- TARTER, R. C. & LINN, J. G. — A clinical study of the use of intravenous urea in glaucoma. *Am. J. Ophthal.* **52**:323-331, 1961.
- WEISS, D.; SHAFFER, R. & WISE, B. — Mannitol infusion to reduce intraocular pressure. *Arch. Ophthal.* **68**:341-347, 1962.