

**CONTRIBUIÇÃO PARA O ESTUDO DA CATARATA POR
GALACTOSE EM RATOS: Influência da administração de tireóide
e de Tiouracil em sua evolução.**

DR. PAULO BRAGA DE MAGALHÃES

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, para o concurso de Docência Livre de Clínica Oftalmológica em 1951.

PLANO GERAL

I — INTRODUÇÃO: Generalidades, revisão de métodos, fixação de objetivo.

II — PARTE EXPERIMENTAL:

A) Material

- 1) Animais
- 2) Dietas
- 3) Drogas

B) Sistematização

Métodos empregados
Divisão em lotes

C) Resultados

- 1) A Catarata por galactose no rato
- 2) Efeitos da tireóide e do tiouracil sobre o rato
- 3) Efeitos da tireóide na evolução da catarata por galactose, no rato
- 4) Efeitos do tiouracil na evolução da catarata por galactose, no rato.

III — COMENTARIOS

IV — CONCLUSÕES

V — BIBLIOGRAFIA

I N D I C E

	Pags.
Introdução	59
Animais	63
Dietas	63
Drogas	64
Métodos empregados	65
Divisão em lotes	67
Resultados	71
A catarata por galactose no rato	71
Protocolos dos ratos do lote 7	78
Efeitos da tireóide e do tiouracil	87
Efeitos da administração de tireóide na evolução da catarata por galactose	89
Protocolos dos ratos do lote 8	91
Efeitos da administração de tiouracil na evolução da catarata por galactose	99
Protocolos dos ratos do lote 9	100
Comentários	116
Conclusões	124
Bibliografia	126

I N T R O D U Ç Ã O

A etiopatogenia da catarata senil ainda não está satisfatoriamente elucidada.

Esta afecção ocular foi identificada desde eras remotas, e encontram-se referências à sua existência, e a tipos de tratamento, nos papiros de SMITH (1600 A. C.) de EBERS (1550 A. C.) e de BRUGSCH (1300 A. C.), havendo mesmo indícios de que já era conhecida das antigas civilizações chinesa, hindú, persa, fenícia e babilônica.

Os estudos se sucederam e, presentemente, apesar da soma de conhecimentos que foram sendo adquiridos, ela continua a ser uma afecção mal conhecida. Sua origem é complexa e nela se reconhece a interferência de vários fatores determinantes ou agravantes, se bem que a medida de sua participação seja incerta ou imprecisa. Assim, tem-se invocado a influência isolada ou associada de vários distúrbios metabólicos locais ou gerais, de fatores humorais e endócrinos, de perturbações osmóticas, entre outros.

Dentre os fatores mencionados, interessamo-nos em investigar a possível influência de distúrbios endócrinos no aparecimento da catarata, dada a relação que parece existir entre ambos, como o têm mostrado observações clínicas e pesquisas em animais.

A possibilidade de se produzir alterações em cristalinos, em animais de laboratório, representou importante subsídio para a pesquisa em oftalmologia. O rato é o animal que melhor se tem prestado a estudos desta natureza, devido à relativa facilidade com que nele se pode provocar, de maneira regular e segura, a catarata, sob diversas condições.

Vários processos têm sido utilizados para a produção de catarata em animais de laboratório, como se pode apreciar na seguinte enumeração. A este respeito, precisamos fazer a ressalva de que serão analisados apenas os fatores cataratogênicos cuja responsabilidade foi possível de ser especificada com certos detalhes pelos autores. Por isto, omitiremos, na exposição, aqueles fatores que, embora cataratogênicos, atuam por um mecanismo excessivamente obscuro ou indireto, tais como: frio, calor, soluções hipertônicas, etc..

I — Cataratas experimentais produzidas por agentes físicos.

a) **Traumatismos** — As cataratas traumáticas, também chamadas «cataratas de massagem», produzidas experimentalmente, pela primeira vez, por HESS (1887) em coelhos, apresentam condições para a sua formação inteiramente diversas daquelas que influem na catarata senil; portanto, não têm valor para a solução do problema da etiopatogenia desta última.

b) **Energia radiante** — As cataratas produzidas pela energia radiante, tais como as ocasionadas pelos raios infra-vermelhos, pelos raios X ou pelo radium, podem levar até 6 meses para aparecer (GIFFORD e LEBENSOHN, 1932) e a sua evolução completa é muito lenta, exigindo, em alguns casos, um prazo de até 3 anos (BELLOWS e ROSNER, 1937). Afora êste inconveniente, é de se notar que algumas delas exigem material apropriado e excessivamente dispendioso, como é o caso da produção de catarata pelos raios infra-vermelhos (VOGTT, 1930) em coelhos.

c) **Eletricidade** — As cataratas produzidas em gatos e em coelhos, pela descarga ou pela centelha elétricas, têm um curso muito variável (HESS, 1888).

II — Cataratas produzidas por desvios fisiológicos

1) Perturbações nutritivas.

a) **Inanição e deshidratação** — Foi conseguida em rãs por DURIG (1901) e em ratos por KUDO (1921) e FARINA (1927). O estado precário a que chegam os animais, para poderem exibir esse tipo de catarata, não se presta para investigações do gênero das nossas.

b) **Anoxia** — A anoxia leva ratos a apresentarem opacificações do cristalino, de caráter transitório (BIOZZI, 1935), o que dificulta a observação de outros fatores que nela possam influir.

c) **Avitaminose** — A deficiência de **vitaminas A e D** em animais de laboratório provoca o aparecimento de catarata. A deficiência da primeira é complicada por lesões corneanas, que dificultam o exame do cristalino nos estádios mais avançados, além de não ser constante o seu aparecimento conforme afirmam diversos autores (citação de BELLOWS, 1944). As relações entre vitamina **D** e catarata ainda são discutidas. Sua deficiência parece levar ao estado de hipocalcemia e consequente tetania, donde o nome que se lhe dá frequentemente de

«catarata tetânica» (*) E' de se notar que êste tipo de catarata experimental se relaciona concomitantemente com o raquitismo provocado, com se depreende das citações dos autores. (Cit. BELLOWS, 1944).

A deficiência de **riboflavina** produz, de acordo com DAY, LANGSTON e O'BRIEN (1931), até 94% de cataratas em ratos, dentro de 60 a 80 dias. No entanto, BELLOWS (1944) cita autores que discordam no particular das cifras apresentadas.

d) **Deficiência de proteínas e de amino-ácidos** — A catarata produzida por **deficiência de proteínas**, estudada por REZENDE e MOURA CAMPOS (1941), necessita, pelo menos, duas gerações de ratos com a mesma dieta carente para a obtenção de lesões cristalíneas em todos os casos (Ib.).

Entre os amino-ácidos, importa destacar o papel exercido pela deficiência de **triptofano**, que provoca 2 tipos diferentes de catarata, agudo e crônico (BUSCHKE, 1943). A evolução dêste tipo de catarata é mais lenta do que a da produzida por galactose, que mencionaremos adiante.

2) **Perturbações endócrinas** — Cataratas experimentais, na dependência de disfunções endócrinas, apenas se manifestam quando são removidos o pâncreas ou as para-tireóides. A catarata, que pode aparecer após a tireoidectomia, tem sido atribuída, não propriamente a uma deficiência tireoidiana, porém à remoção das para-tireóides, que é feita frequentemente apesar de cuidados do cirurgião.

a) **Por pancreatectomia** — A pancreatectomia ocasiona uma catarata de tipo diabético, de desenvolvimento lento, inconstante e, ainda, com o inconveniente de não apresentar caracteres uniformes.

b) **Por para-tireoidectomia** — ERDHEIM (1906) foi o primeiro a provocar, em ratos, a catarata por para-tireoidectomia. As lesões cristalíneas surgiram após 6 meses.

III — Cataratas experimentais produzidas por drogas

a) **Dinitrofenol e compostos afins** — Estes produtos provocam elevada mortalidade nos animais durante as experiências (MELSER (1941).

(*) Sem o aparecimento da tetania, não está provada a ocorrência de lesões do cristalino (Bellows, 1944).

b) **Naftol e compostos afins** — A catarata por naftalina, descrita pela primeira vez, em 1886, por BOUCHARD e CHARRIN, em coelhos, não é constante, pois muitas vezes encontram-se coelhos com uma resistência fora do comum para a sua produção.

c) **Tálio** — BUSCHKE e col. (1922) estudaram êste tipo de catarata em ratos. Da descrição por êles feita, deduzimos que no caso do tálio são encontrados os mesmos inconvenientes apontados para a naftalina.

d) **Aloxana** — A catarata provocada por esta substância depende do diabetes que se instala, devido à destruição das células Beta das ilhotas do pâncreas. A aloxana não exerce êste efeito por ação direta sobre cristalino, tanto que nele não ocorrem lesões se não resultar diabetes pelo seu emprêgo. (BELLOWS e SHOCH (1950).

e) **Ácidos dehidroascórbico e derivados** — PATTERSON (1951), estudando estas substâncias diabetogênicas, observou, em ratos, o aparecimento de catarata, dentro de 8 semanas ou mais, após os primeiros sinais do diabetes provocado.

f) **Glicideos** — Pelo visto acima, a hiperglicemia, de modo geral, é um fator cataratogênico. Em condições experimentais, entretanto, obtém-se a catarata com maior regularidade e relativa presteza pelo uso de determinados glicideos, tais como a xilose, a lactose e a galactose. A menor utilização destes últimos pelo organismo talvez represente um dos fatores fundamentais para explicar a facilidade com que provocam a catarata, feito o confronto com a glicose. A galactose, entre os glicideos mencionados, é o que produz níveis glicêmicos mais elevados e prolongados e é o que produz catarata em prazo mais curto.

Cumpre acrescentar que a galactose mostra ser um dos meios mais eficazes e regulares para a produção de catarata experimental, entre qualquer dos processos indicados neste apanhado geral.

* * *

Evidentemente, nesta enumeração de fatores cataratogênicos, é possível colocar um mesmo fator em mais de um tópico da classificação apresentada. No entanto, esta tem o objetivo principal de ordenar o assunto.

O nosso propósito neste trabalho é o de estudar a possível influência de certos fatores no desenvolvimento da catarata experimental. Dos diversos processos mencionados, escolhemos o que se

baseia na produção de catarata por galactose no rato, não sómente por se tratar de processo já conhecido em suas etapas, prestando-se, por isto, para a apreciação da influência dos fatores novos que introduzidos, como também porque, no decorrer de nossos estudos, verificamos a possibilidade de enriquecer os conhecimentos sobre a catarata por galactose no rato. Escolhemos ainda fatores que influem sobre a tireóide, trilhando, assim um novo caminho, qual seja o do estudo da influencia das glândulas endócrinas sobre a catarata por galactose no rato.

As etapas sucessivas da catarata por galactose no rato serão descritas e ilustradas, bem como as influências que nelas exerceu a administração, aos animais, de pó de tireóide e de tiouracil.

PARTE EXPERIMENTAL

A) Material

A-1) ANIMAIS — Trabalhamos apenas com ratos (*). No inicio, nos utilizamos de animais de várias idades e raças ou mestiços. Posteriormente, à custa de ensinamentos obtidos nesta fase inicial, resolvemos usar unicamente animais com cerca de 1 mês de idade e de raça pura — Wistar e Sprague-Dawley. No total, empregamos 67 ratos, distribuidos em grupos, como veremos adiante.

A colocação de vários animais em uma mesma gaiola logo mostrou um inconveniente grave, pois o «canibalismo», frequentemente observado, pode influir nos resultados de experiência do gênero da nossa, através de modificações consequentes na alimentação dos animais. Daí a conduta seguida de, na maior parte das observações, termos mantido apenas um rato em cada gaiola.

A-2) DIETAS — Servimo-nos de duas dietas básicas:

1) Dieta completa, com a seguinte composição:

Leite em pó	25%
Caseina	5%
Fubá	36%
Aveia	18%
Manteiga	5%
Óleo de amendoim	6%

(*) Animais da criação do Departamento de Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Óleo de figado de bacalhau	2%
Levedo de cerveja seco	2%
Mistura de sais («Mendel & Osborne»)	1%

2) Dieta com galactose. Entre as várias dietas com galactose propostas por diversos autores (YUDKIN, 1935, MITCHELL, 1935, MOURA CAMPOS, 1949), escolhemos a que apresenta a seguinte composição:

Galactose (*)	50%
Caseina	3%
Levedo de cerveja seco	4%
Mistura de sais «Mendel & Osborne»	2%
Óleo de figado de bacalhau	2%
Açucar de cana	q.s. 100

O motivo da escolha desta dieta residiu no fato de que ela, além de garantir uma rápida produção de catarata, por conter 50% de galactose, também é pobre em proteínas. MITCHELL, COOK e HENDERSON (1940), estudando a influência anticataractogênica de certos fatores azotados, concluiram que a incidência e o número de cataratas por galactose, em ratos, foram aumentados por uma deficiência de proteínas e diminuídas quando usada uma ração com alta porcentagem destas. REZENDE e MOURA CAMPOS (1941) confirmaram e ampliaram a asserção daqueles autores, pois, administrando dieta pobre em proteínas a ratos filhos de pais que foram mantidos em idêntica dieta, obtiveram catarata, sem ter sido necessário empregar outro fator cataratogênico.

Estas citações justificam, de um lado, a escolha da referida dieta com galactose, e, de outro, a nossa conduta, já mencionada, de evitar o «canibalismo».

A-3) DROGAS — Como já foi indicado, além de nos ocuparmos do estudo minucioso da evolução da catarata por galactose no rato, interessamo-nos também pela observação da influência que poderia exercer, nessa evolução, perturbações hormonais provocadas nos ratos pela administração de tireóide e de tiouracil.

(*) Produto da "Pfanstiehl Chemical Company, Waukegan, III", com as seguintes características: "Galactose, Practical (anhydrous), Specific rotation (76-79°), Ash (1%)".

Como fonte de hormonio tireoidiano empregamos a **tireóide dessecada** (*), adicionada seja à dieta completa seja à dieta com galactose, de acordo com o lote de animais considerado.

A porcentagem em que a tireóide em pó foi adicionada, às citadas dietas, variou de 1% a 0,125%, enquanto procuravamos determinar a dose que, ao mesmo tempo que provocava efeitos nítidos no quadro histológico da glândula tireóide dos animais, permitia uma sobrevida suficiente para a observação do aparecimento e da evolução das lesões do cristalino. Vale dizer que, ao fim de experiências preliminares, decidimo-nos pela porcentagem de 0,125% de tireóide em pó nas dietas. Este fato é aplicável particularmente ao caso da dieta com galactose, pois, quando a dieta era completa, os animais suportavam em melhores condições as proporções maiores do pó de tireóide.

O pó de tireóide é administrado «per os», pois os seus princípios ativos resistem à digestão e são bem absorvidos. Além disto, ele minimiza o hormônio tireoidiano em todos os seus efeitos. Isto representa uma vantagem sobre a tiroxina, que é parcialmente inativada, quando administrada por via oral, razão pela qual é utilizada preferivelmente pela via venosa.

A outros animais, alimentados com dieta completa ou com galactose, foi administrado o **tiouracil** (*) com o fito de bloquear a formação de hormonio tireoideano. Esta substância, foi adicionada à agua de beber, na proporção de 0,1%, como é recomendado por LARSON e col. (1945) e JONES e col. (1946).

B) SISTEMATIZAÇÃO

Os ratos, independentemente do lote a que pertenciam, foram submetidos aos seguintes exames ou determinações:

a) **Determinação do peso corporal.**

Os animais eram pesados a intervalos de 2 a 3 dias, a partir do início da experiência.

(*) (Tireóide bovina dessecada) fornecida pelo Instituto de Vitaminologia e Endocrinologia Aplicada S. A. (IVEA), contendo não menos de 0,17% e nem mais do que 0,23% de iodo, de acordo com as exigências da U. S. P.-XII.

(*) Fornecido pelo Laboratório Sântas do Brasil S/A.

b) **Exame biomicroscópico.**

Foi iniciado, como no caso anterior, a partir do dia em que entravam em experiência, e também foi repetido a intervalos de 2 a 3 dias, durante todo o período de observação. Somente quando começavam a aparecer sinais de alterações do cristalino é que procedíamos a exames diários, e enquanto em dieta com galactose.

O exame biomicroscópico dos cristalinos dos ratos foi sempre precedido do uso de um midriático. O midriático empregado foi o sulfato neutro de atropina em solução aquosa a 0,5%. Para isto, 15 a 20 minutos antes do exame à lâmpada de fenda, instilávamos, em cada um dos olhos, duas a três gotas da solução acima referida, obtendo, assim, naquele espaço de tempo, uma midriase máxima, que sempre permitiu exame satisfatório.

O exame biomicroscópico, exige a imobilização dos ratos, para o que experimentamos várias técnicas. Algumas delas, logo de início, mostraram-se inadequadas, tais como: a anestesia geral pelo éter etílico; a contenção em goteira, em funil ou com elásticos nos membros. Por este motivo, servimo-nos, praticamente durante toda a investigação, de um dos dois seguintes processos: 1) Dávamos preferência à contenção delicada dos animais com as mãos, quando dispunhamos de um auxiliar para este fim. 2) Na falta de auxiliar, precisavamos recorrer a outra técnica de contenção, envolvendo o animal com um pano de lã e deixando descoberta a sua porção cefálica. Deste modo, com uma das mãos mantínhamos o animal e, com a outra, manuseávamos a lâmpada de fenda. A mão que segurava o animal, envolvida em um pano, ficava com o polegar e o indicador livres, os quais, além de firmarem a cabeça do rato, permitiam o afastamento das pálpebras para o exame.

Quando se precisava fotografar os cristalinos o afastamento das pálpebras era conseguido com o auxílio de blefarostatos especiais, feitos com fio de aço, semelhantes aos blefarostatos de DE GRAEFE.

A adaptação de uma mesa-coluna à lâmpada de fenda, recomendada por BUSCHKE (1943) para o exame biomicroscópico, não foi por nós utilizada porque ela não dispensa o concurso de um auxiliar. Empregamos, em nossos exames, a lâmpada de fenda modelo «GULLSTRAND», de fabricação «Zeiss», modificada por REZENDE e SILVA (1946) que dá muita comodidade ao exame, com os métodos de iluminação correntes, bem como possibilita o uso da retro-tran-

siluminação (R. T. I.). Para o exame de rotina, usamos objetivas a2 e oculares de 5x, pois os aumentos maiores tornaram-se inadequados, dado o fato de não se conseguir a imobilidade necessária dos animais.

Sob o biomicroscópio assim adaptado, pudemos acompanhar bem todas as fases do desenvolvimento nas porções anteriores do cristalino (cápsula e cortex anterior), bem como na região nuclear. No entanto, levando-se em conta a espessura do orgão e a sua forma globosa, torna-se difícil a observação da cortex posterior, fato este já assinalado por BAH (1936) e SASAKI (1938). A cápsula posterior, membrana difícil de ser evidenciada no cristalino normal, só se torna visível quando turva, no início do comprometimento do cristalino e apenas naqueles animais em que a evolução do processo não tivesse atingido a um grau tal que impedissem sua visibilidade.

c) **Fotografia pela retro-transiluminação.**

As fotografias dos cristalinos dos animais, enquanto vivos, foram obtidas com o emprêgo da R. T. I., de acordo com o método de A. G. SILVA (1951). O grande mérito deste método, que representa uma vantagem sobre qualquer outro, é o de tornar possível a fotografia das várias fases evolutivas de lesões do cristalino.

Não nos sendo possível reunir uma documentação fotográfica de todos os animais e sendo uniforme o aspecto do cristalino na mesma fase de evolução da catarata, documentamos desta maneira essas fases, que são aplicáveis a qualquer tipo de nossas dietas.

d) **Exames macro e microscópicos.**

Ao fim da experiência, os animais eram anestesiados pelo éter etílico, procedendo-se nesta ocasião à remoção dos cristalinos e das tireóides, que se destinavam a exames histológicos. Estes foram feitos no Laboratório do Departamento de Histologia e Embriologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

A tireóide era retirada cuidadosamente, de modo a tornar as suas pesagens mais rigorosas; já no ato de sua remoção, eram anotados detalhes de seu aspecto macroscópico.

e) **Distribuição dos animais em lotes.**

A orientação no decorrer das experiências compreendeu duas

fases distintas. Numa primeira fase, procuramos tomar contato com as drogas a usar, e, para isto, valemo-nos de animais de raças e idades diferentes que foram submetidos a dietas com tireóide, com tiouracil e com galactose. Assim, procuramos ajustar a dose de tireóide em pó que fosse eficaz, mas que, ao mesmo tempo, permitisse uma sobrevida dos animais, compatível com o estudo da evolução da catarata. Nesta mesma oportunidade, pudemos observar e documentar os efeitos da tireóide em pó e do tiouracil sobre a glândula tireóide dos animais.

O lote de ratos que recebeu galactose serviu-nos para documentar a evolução dêste tipo de catarata. A êste lote, incorporamos os ratos usados como testemunhas nos lotes submetidos ao hormônio tireoidiano e ao tiouracil.

Quando já tínhamos obtido o resultado da tireóide em pó em animais mantidos em dieta normal, lebramo-nos de que a dieta catartogênica, sendo pobre em proteínas (e a tireoide sendo estimulante do catabolismo proteico), poderia ser a dose de 1% do pó de tireoide excessiva. Entretanto, como um preliminar necessário do estudo, utilizamos ainda pó de tireoide a 1% na dieta com galactose.

O que esperavamos, confirmou-se, pois os animais definhavam e morriam rapidamente, impedindo uma conveniente observação da evolução da catarata.

Assim, após uma série de tentativas para escolher as porcentagens convenientes de pó de tireoide na ração, como vimos atrás, decidimos pela dose de 0,125%.

Da variabilidade de aspectos desta investigação, que encontra sua causa principal nas diversas tentativas feitas para ser traçado um esquema de pesquisa, resultou a necessidade de distribuirmos os animais em um número elevado de lotes, para destacar as diferenças, mesmo que pequenas, na conduta experimental. Lógicamente, os últimos lotes (ns. 7, 8 e 9) foram os melhor organizados, pois neles aplicamos uma série de conhecimentos adquiridos na fase preliminar.

O seguinte esquema esclarece a distribuição dos animais usados:

FASES	GRUPOS	LOTES
FASE PRELIMINAR	<i>A) Animais em dieta completa (10 ratos)</i>	<i>1) dieta completa (testemunha)</i> <i>2) dieta completa - - tireóide</i> <i>3) dieta completa - - tiouracil</i>
FASE FINAL	<i>B) Animais em dieta com galactose (38 ratos)</i> <i>(C) Animais em dieta com galactose (19 ratos)</i>	<i>4) dieta com galactose</i> <i>5) dieta com galactose - - tireóide</i> <i>6) dieta com galactose - - tiouracil</i> <i>7) dieta com galactose</i> <i>8) dieta com galactose - - tireóide</i> <i>9) dieta com galactose - - tiouracil</i>

FASE PRELIMINAR — Os animais utilizados nesta fase foram divididos em 2 grupos, segundo recebiam dieta completa ou com galactose.

GRUPO A — Este grupo representa, em última análise, o teste-munho geral. Nós empregamos 10 ratos da raça Wistar.

Lote 1 — Constituído de 3 ratos, mantidos em dieta completa, sem nenhuma droga administrada adicionalmente.

Lote 2 — Constituído de 3 ratos que receberam, durante 20 dias, a mesma dieta completa, adicionada de 1% de tireóide em pó.

Lote 3 — Constituído de 4 ratos, também mantidos em dieta completa, aos quais foi oferecida água contendo 0,1% de tiouracil.

GRUPO B — Neste grupo estão incluídos animais com idades diferentes e de várias raças, com os quais fizemos os primeiros ensaios para a produção de catarata pela galactose.

Lote 4 — Constituído de 12 ratos, mantidos em dieta com galactose, sem outra droga administrada adicionalmente.

Lote 5 — Constituído de 13 ratos, recebendo dieta com galactose, à qual adicionamos pó de tireóide em proporções variáveis: a 6 destes animais, administramos pó de tireóide a 1% na ração; a 3 outros, a 0,5%; e aos 4 restantes, a 0,25%.

Lote 6 — Constituído de 13 ratos, recebendo dieta com galactose e tiouracil a 0,1% na água de beber.

Com este grupo de animais, encerramos a fase preliminar da investigação, que nos trouxe os seguintes ensinamentos de ordem geral:
a) a dose de 1% de tireóide em pó, bem suportada pelos animais em dieta normal, foi excessiva para os que receberam dieta com galac-

tose, pois todos os 7 ratos morreram precocemente; dos 4 ratos que receberam pó de tireóide a 0,5% na dieta, 3 morreram precocemente; e dos 3 ratos que receberam esta droga na proporção de 0,25%, 1 morreu precocemente; b) é contraindicada a manutenção de mais do que 1 animal por gaiola, em virtude do canibalismo, como já foi acentuado.

FASE FINAL — Nesta fase, valendo-nos dos ensinamentos colhidos na fase preliminar, passamos a trabalhar com animais em gaiolas individuais. Todos êles eram de raça pura — Wistar e Sprague-Dawley —, com idades muito próximas, mesmo quando considerados lotes diferentes desta fase final da pesquisa. Na medida do possível, com o objetivo de tornar mais fácil comparações ulteriores, escolhíamos irmãos de ninhada, de modo a pô-los em confronto recebendo dieta simples com galactose, com tireóide e com tiouracil.

Na fase preliminar, como vimos, começavamos as observações em animais de idades muito variáveis; na fase final, todavia, seguimos um método mais homogêneo. Os ratos, após o desmame com 1 mês de idade, passavam a receber dieta completa durante cerca de 1 a 2 semanas; os que deveriam apresentar uma disfunção tireoidiana, pela administração de tireóide ou de tiouracil, já recebiam tais drogas neste período. Esta conduta visou induzir um distúrbio da função da glândula tireóide, antes de iniciarmos o uso da dieta com galactose, levando-se em consideração um dos ensinamentos da fase preliminar. Assim sendo, o emprego de dieta com galactose era iniciado, em termos médios, quando os ratos apresentavam aproximadamente 40 dias de idade. Deste modo, a idade dos animais no início da experimentação foi, nesta fase final, um fator mantido constante.

A distribuição dos animais em lotes era feita à base do peso corpóreo na ocasião do desmame, afim de ser possível uma comparação individual mais rigorosa. Os limites de peso foram de 50 e 72 grs..

A variação da temperatura ambiente era registrada e impedida sua ampla oscilação, por meio de aquecimento artificial da sala. Os valores limites desta temperatura foram de 18 e 26°C., durante toda a pesquisa.

Os animais dêste grupo foram distribuidos nos seguintes lotes:

Lote 7: — Constituido de 4 ratos, mantidos em dieta com galactose, sem outra droga administrada adicionalmente.

Lote 8 — Constituido de 9 ratos, recebendo dieta com galactose, à qual adicionamos pó de tireóide na proporção de 0,125%.

Lote 9 — Constituido de 6 ratos, recebendo dieta com galactose e tiouracil a 0,1% na água de beber.

C) — RESULTADOS

A apresentação dos resultados obedecerá à seguinte ordem: 1) Catarata por galactose no rato; 2) Efeitos da administração de tireóide e de tiouracil a ratos mantidos em dieta completa; 3) Efeitos da administração de tireóide na evolução da catarata por galactose; 4) Efeitos da administração de tiouracil na evolução da catarata por galactose.

1) Catarata por galactose no rato :

Em 1953, MITCHELL e DODGE comunicaram que tinham conseguido, por meio de uma dieta muito rica em lactose, provocar, em ratos novos, o aparecimento de lesões no cristalino com muita regularidade, provando também que o cristalino se opacifica tanto mais rapidamente quanto mais lactose receber o animal. Do exame cuidadoso desses animais nada de anormal foi encontrado em outros órgãos; apenas chamaram a atenção para a grande quantidade de galactose presente na urina dos mesmos.

A galactosúria encontrada naquelas experiências sugeriu o prosseguimento de pesquisas em que foi utilizada galactose, em substituição à lactose na dieta. Assim é que YUDKIN e ARNOLD (1935), e os mesmos MITCHELL e DODGE (1935, 1935), mostraram que a galactose, administrada a ratos, também provoca o aparecimento da catarata, em período mais curto e com maior regularidade do que a lactose.

Outros glucideos, então, foram experimentados. A maltose, a sacarose, a dextrose e o amido, não provocaram lesões no cristalino em ratos, MITCHELL e COOK (1938). Todavia, DARBY e DAY (1939) mostraram que a xilose tem poder catarogênico semelhante ao da lactose e ao da galactose.

A galactose passou a merecer a preferência para a produção de catarata no rato, e os autores MITCHELL, YUDKIN, BELLOWS e outros, que a têm utilizado com este fim, são acordes em afirmar o aparecimento das lesões do cristalino de uma maneira constante e em prazo regular e curto, nas vezes que este glúcido é introduzido na proporção de 50% na dieta.

As lesões do cristalino foram observadas com o auxílio do oftalmoscópio por certos autores: MITCHELL e COOCK (1938), YUDKIN e ARNOLD (1935) e outros, ao passo que SASAKI (1938), GIFFORD e BELLOWS (1939), BELLOWS (1941) empregaram a lâmpada de fenda.

Considerando que, até a presente data, as ilustrações de lesões no cristalino, quando feitas, têm sido apresentadas sob forma de desenho, achamos interessante utilizar, em nosso estudo, a documentação fotográfica das lesões nos valendo da retro-trans-iluminação.

MITCHELL e COOK (1938) descreveram a evolução das opacidades dos cristalinos em animais com auxílio do oftalmoscópio. Examinavam-nos uma a duas vezes por semana, seguindo cuidadosamente a sequência dos diversos estádios das lesões do cristalino. Para êles, haveria distúrbios lenticulares precoces, sómente visíveis com o oftalmoscópio e lesões mais tardias visíveis a ônho nú. Como distúrbios precoces e constantes, relataram que, no quinto dia, após o início da dieta com galactose, forma-se uma estreita e densa sombra na região equatorial do cortex anterior; este denso «film» teria uma estrutura em forma de «célula», aumentando rapidamente até ao 8.^o ou 12.^o dia, cobrindo 1/2 a 7/8 da superfície do cristalino. Depois deste dia, ainda de acordo com êsses autores, o «film» torna-se menos denso, surgindo vacúolos isolados ou agrupados na cortex anterior. Começam a aparecer, na cortex posterior e em outras porções profundas do cristalino, opacidades irregulares em forma de «raios de roda» até que o núcleo fica de um branco-denso, visível a ônho nú. A seguir, toda a cortex começa a se opacificar, chegando-se à fase de catarata completa, desde o rato seja mantido na dieta com galactose.

SASAKI, em 1938, fez uma descrição minuciosa das diversas etapas da evolução da catarata por galactose em ratos, valendo-se de exames feitos à lâmpada de fenda. Esta descrição alinha-se entre as mais completas das que se encontram na literatura, seguindo um sistema semelhante ao que utilizamos neste trabalho (*).

GIFFORD e BELLOWS (1939) observaram lesões do cristalino, também com a lâmpada de fenda. No decorrer da pesquisa, retiravam um globo ocular de determinados animais, mesmo sem o seu sa-

(*) Nosso trabalho já estava concluído quando lemos a publicação de SASAKI, embora antiga. Ficamos satisfeitos ao perceber uma série de coincidências nas duas descrições, se bem que existam diferenças no processo usado para a documentação, e mesmo em detalhes.

crificio, de modo a obterem material para estudo histológico correspondente a cada alteração cristalineana observada; o olho restante continuava a ser examinado à lâmpada de fenda. Assim, descreveram, concomitantemente, o quadro histológico e o aspecto biomicroscópico de diversas fases da catarata por galactose.

BELLOWS (1944) refere que ratos, de seis e oito semanas, pesando em média 65 a 80 gramas, mantidos na dieta com galactose, exibiram, dentro de 3 a 4 dias, «opacidades periféricas na região equatorial», que gradualmente caminharam para a região anterior, produzindo uma opacidade superficial completa do 9.^º ao 11.^º dia. O exame à lâmpada de fenda mostra, nessa ocasião, numerosas opacidades «punctatas» e estriadas na cortex anterior do cristalino. Poucos dias mais tarde, uma densa opacidade aparece na cortex posterior e a catarata, finalmente, torna-se madura entre o 24.^º e o 30.^º dia. Se um animal, mostrando apenas alterações corticais superficiais e incipientes, for colocado em dieta completa, as opacidades, quando vistas ao biomicroscópio, parecem haver-se evanescido; microscópicamente, entretanto, encontram-se áreas de fibras em degeneração na profundidade da cortex, que se identificam pela presença de um material homogêneo e fortemente corado, pelos métodos indicados de coloração. Todavia, se o animal passar a receber dieta completa quando a catarata já estiver madura, pode ser observada uma opacidade central, circundada por cortex transparente, após cerca de 50 dias.

Em nosso estudo, evidentemente, as linhas gerais da evolução da catarata por galactose correspondem àquelas mencionadas. Não obstante, para se ter uma idéia da evolução progressiva deste tipo de catarata, em ratos, caracterizaremos as suas diversas etapas em forma sequente:

Fase A — Aparecem formações que lembram «cristais em agulhas», primeiramente uma ou mais formações isoladas na periferia, ou seja, na região equatorial (Sub-fase A-1); depois, apresentam-se em pequenos grupos ainda isolados (Sub-fase A-2); em seguida, êles se unem (Sub-fase A-3) e caminham para o polo anterior do cristalino (Fig. 1).

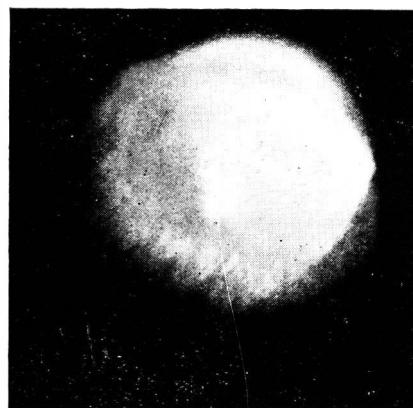
Esta fase A, compreendendo as 3 sub-fases, corresponde àquela que os autores, que apenas usaram o oftalmoscópio, descreveram como sendo um «denso film na região equatorial».



A-1



A-2

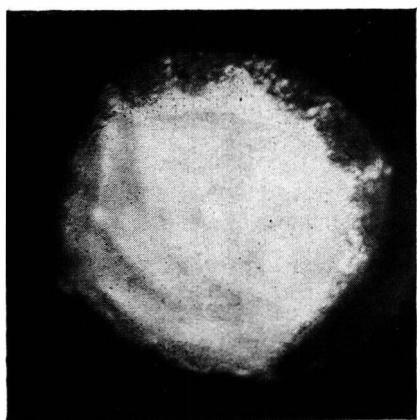


A-3

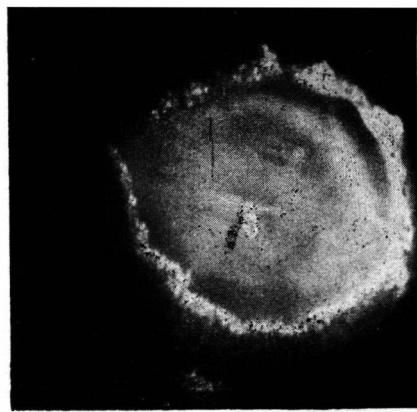
Fig. 1

Fase B — As formações em «agulha», citadas na fase **A**, alargam-se progressivamente e se transformam em vacúolos sub-capsulares, a princípio pequenos, com distribuição uniforme e dispostos em fileiras (Sub-fase **B-1**); depois, êles se orientam da periferia para as

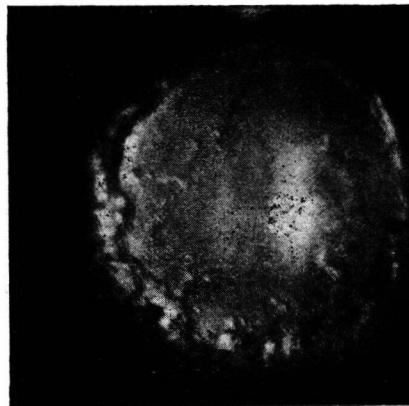
visinhâncias do polo anterior onde se condensam, sem contudo atingi-lo (Sub-fase **B-2**); por fim, êstes vacúolos se agregam e se desfazem (Sub-fase **B-3**) (Fig. 2).



B-1



B-2

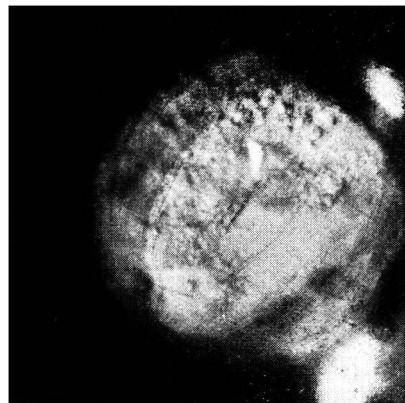


B-3

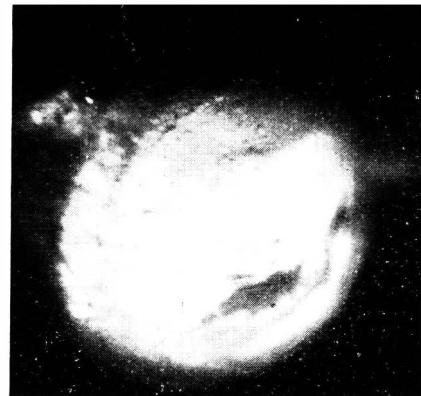
Fig. 2

Fase C — Depois que os vacúolos se desfazem, surgem pontos de opacificação na cortex anterior (Sub-fase **C-1**); o seu aparecimento na cortex posterior não foi observado com nitidez. A seguir, os pontos de opacificação alongam-se e formam estriás delgadas e

esparsas, às vezes tomando uma forma radiada (Sub-fase **C-2** ; apesar destas opacificações, o núcleo ainda é transparente. (**Fig. 3**).



C-1



C-2

Fig. 3

Fase D — Nesta fase, nota-se aos poucos, um clareamento das porções opacas da cortex anterior, ao mesmo tempo em que a porção posterior do núcleo se apresenta turva (Sub-fase **D-1**) ; talvez pelo contraste da cortex posterior, observa-se, a seguir, um enrugamento do núcleo, que toma o aspecto de «cabeleira» ou de «ráios de roda» (Sub-fase **D-2**), de acordo com o número de rugas.

Por motivos alheios à nossa vontade, não conseguimos fotografias ilustrativas desta fase **D**, o que, aliás, também se aplica à fase **E**.

Fase E — O núcleo apresenta-se totalmente opacificado. A cortex anterior mostra, inicialmente, uma semi-opacificação leitosa (Sub-fase **E-1**). Esta opacificação vai-se condensando cada vez mais, lembrando albumina coagulada (Sub-fase **E-2**).

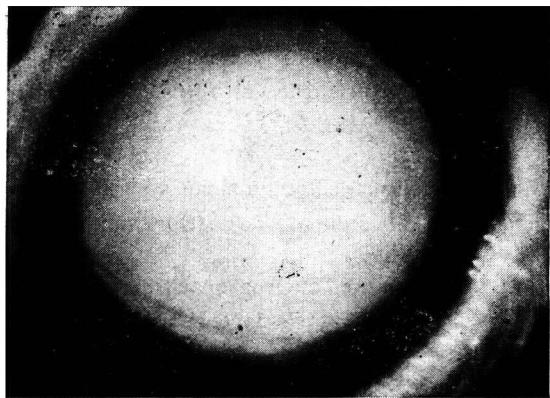


Fig. 4

Fase F — Completa-se a evolução da catarata e o cristalino apresenta uma opacificação total. O aspecto desta fase corresponde ao da comumente chamada «catarata madura». (Fig. 4).

* * *

— Esta descrição, como dissemos acima, dá uma idéia da evolução da catarata por galactose em ratos, pois ainda pudemos observar em alguns animais a ausência de uma ou outra das sub-fases descritas, bem como a superposição de duas sub-fases próximas.

* * *

RESUMO DOS PROTOCOLOS DOS RATOS DO LOTE 7 (vide pag. 70)

Rato n.º 1110; Nascimento: 19-1-1950; Raça: Wistar; Peso inicial: 56 gr..

A 22-2-50 — Verificada a transparência normal de seus cristalinos foi mantido em dieta completa como testemunha. A 7-3-50, passou a receber a dieta com galactose.

A 10-3-50 — Apresentava ainda seus cristalinos transparentes, notando-se com grande facilidade o limite entre nucleo e cortex (comprometimento incipiente?).

A 13-3-50 — A. O. revelaram a presença de algumas formações em "aguilhas" na periferia bem como alguns vacúolos subcapsulares, também na orla periférica da região equatorial, sem contorná-la totalmente (A3 para B1).

A 18-3-50 — A. O. ainda apresentam apenas vacúolos na periferia em pequeno número e aumento de refringência do nucleo (B2).

A 28-3-50 — A. O. apresentavam nucleos opacificados "in totum" e discreta semi-opacificação leitosa da cortex. (E1).

A 1-5-50 — Os cristalinos de A. O. apresentavam-se totalmente opacificados não sendo possível examiná-los ou fotografá-los pela R. T. I..

A 14-11-50 — A. O. apresentavam nucleo totalmente opacificado e pequena parte da cortex opacificada junto ao nucleo.

Nessa mesma data, foi sacrificado após anestesia com éter etílico e retirada a glândula tireóide e os cristalinos. A tireóide acusou um peso de 28 mmgr..

EXAME HISTOPATOLÓGICO — a) *Tireóide*. A maioria dos folículos são pequenos, de epitélio cúbico, não contendo coloide na maioria, mas com luz bem visível. Uma menor parte se apresenta de diâmetro grande, epitélio achatado e com abundante coloide em sua luz.

b) *Cristalino* — (cristalino direito). Epitélio aparentemente normal nas porções que não foram rotas por traumatismo. O aspecto da região periférica da cortex, em alguns pontos lembra o normal. Os 2/3 restantes estão hialinizados não apresentando fibras reconhecíveis; apresentam-se basófilos, homoge-

neos e entremeados de porções acidófilas de aspecto pulverulento. A zona basófila continua-se sem limite nítido com a parte periférica do nucleo, onde há preservação parcial de fibras. Nestas últimas não se observa a estriação transversal das fibras do cristalino normal do rato.

Rato n.º 1285; Nascimento: 19-1-1950; Raça: Wistar; Peso inicial: 53 gr..

- A 22-5-50 — Após verificarmos biomicroscopicamente a integridade de seus cristalinos continuamos a mante-lo em dieta normal até o dia 7-3-50, quando recebeu dieta com galactose, sem outra droga qualquer, para servir como animal "controle" do lote.
- A 10-3-50 — Seus cristalinos estavam transparentes, observando-se aqui o mesmo que relatamos para o rato 1110; o nucleo era perfeitamente delimitado da cortex apesar da transparência de ambos.
- A 13-3-50 — A. O. : Os cristalinos exibiam formações em forma de "agulhas" bem na região equatorial, bem como alguns vacuolos, mal se sobressaindo da borda pupilar dilatada ao extremo. (A3 para B1).
- A 18-3-50 — A. O. : Vacúolos e pontos opacificados na periferia, nucleo como que enrugado, dando no conjunto um aspecto de "cabeleira", de fios brilhantes (D2).
- A 28-3-50 — A. O. : Semi-opacificação leitosa da cortex (discreta). Nucleo opacificado. (E1).
- A 17-2-51 — A. O. : Nucleo totalmente opacificado Cortex anterior opacificada apenas junto ao nucleo.
- A 19-2-51 — Após ter sido anestesiado com éter etílico, foi sacrificado, quando retiramos a sua glândula tireóide e os dois cristalinos. A tireóide acusou um peso de 20 mgr..

EXAME HISTOPATOLOGICO — a) *Tireóide*. A maioria dos folículos são de diâmetro pequeno, revestidos por epitélio cúbico e contendo pequena quantidade de coloide em suas luzes. Na periferia da glândula encontramos folículos de diâmetro maior, co epitélio mais achatado e com abundante coloide em suas luzes.

b) *Cristalino*. Epitelio anterior, aparentemente conservado. Parte da porção periférica da cortex (1/3), apresenta aspecto normal. Os restantes 2/3 da cortex estão hialinizados, não apresentando fibras reconhecíveis. Esta ultima parte se apre-

senta basófila, homogênea, ao lado de zonas acidófilas de aspecto pulvorulento. A zona basofila se continua sem limite nítido com a parte periférica do núcleo; onde há preservação parcial de fibras.

Rato nº 1340; Nascimentos 17-3-1950; Raças Sprague-Dawley; Peso inicial: 53 gr..

- A 17-4-50 — O exame biomicroscópico nada de anormal revelou.
- A 24-4-50 — Passou a receber dieta com galactose.
- A 27-4-50 — Aos cristalinos transparentes, não de anormal se mantendo à lâmpada de fenda.
- A 29-4-50 — A. O. Cristalinos com raras formações em "agulhas" na zona equatorial (A1).
- A 1-5-50 — A. O. No cristalino aumentou muito o número dos grupos de agulhas que passaram a ocupar 1/3 da face anterior desse órgão, surgindo também alguns vacúolos junto a elas (A3 para B1).
- A 4-5-50 — A. O. Vacúolos subcapsulares não atingindo a área central, mas já tendendo a se desagregar (B2 para B3).
- A 9-5-50 — A. O. Desaparecimento dos vacúolos. Núcleo em parte opacificado (D2).
- A 10-5-50 — *Retirad da dieta de galactose.*
- A 11-5-50 — A. O. Cortex anterior semi-opacificada, permitindo ver o núcleo opacificado. (E1).
- A 17-2-51 — A. O. Núcleo totalmente opacificado. Cortex parcialmente, apenas junto ao núcleo.
- A 19-2-51 — Foi sacrificado após anestesia com éter etílico. Retiramos a glândula tireóide, que acusou um peso de 19 mgr.. Retiramos também os dois cristalinos.

EXAME HISTOPATOLÓGICO — a) *Tireóide.* A maior parte da área do corte apresenta folículos que são de tamanho médio, com epitélio cúbico na grande maioria, ou mais achatado nos de maior tamanho, todos contendo coloide na sua luz: ao lado deles encontramos outros, em menor número de pequeno diâmetro, frequentemente

desprovidos de luz e coloide e também revestidos por epitelio cubico.

b) *Cristalino*. Nucleo totalmente liquefeito, com muito raras fibras conservadas no seu centro. Cortex conservada em alguns pontos da periferia. Junto ao nucleo, ela apresenta zonas liquefeitas confluentes.

Rato n.º 1341; Nascimento: 17-3-1950; Raça: Sprague-Dawley; Peso inicial: 50 gr..

- A 17-4-50 — A. O. Cristalinos transparentes, normais.
- A 24-4-50 — Foi administrada a dieta com galactose.
- A 27-4-50 — O exame biomicroscopico nada de anormal revelou, nos cristalinos.
- A 29-4-50 — O. D. Certos setores da periferia do cristalino exibem raras "agulhas", apenas visíveis com grande dilatação pupilar. O. E. apenas um grupo de "agulhas" nota-se na região equatorial. (A1).
- A 1-5-50 — A. O. Vacuolos subcapsulares vindos da região equatorial, em maior número em O. D (B1).
- A 4-5-50 — A. O. Os vacuolos quasi alcançaram o centro e já tendem a se agregar em formações maiores (B2 para B3).
- A 9-5-50 — A. O. Ausência de vacuolos. Semi-opacificação leitosa da cortex. Nucleo como que "enrugado", com pontos de opacificação. O. E. Nucleo opacificado, semi-opacificação do cortex (D2 para E1).
- A 10-5-50 — Retirada da dieta com galactose.
- A 11-5-50 — A. O. Semi-opacificação da cortex anterior. Nucleo opacificado (E1).
- A 17-2-51 — O. D. Núcleo totalmente opacificado. Duas zonas distintas de opacificação na cortex. O. E. Núcleo totalmente opacificado. Cortex parcialmente.
- A 20-2-51 — Retiramos a glândula tireóide e os dois cristalinos, tendo sido previamente anestesiado com éter etílico. O peso que a tireóide acusou foi de 19 mgr..

EXAME HISTOPATOLÓGICO — a) *Tireóide*. Folículos, em maior numero de tamanho médio, revestidos de epitélio cubico, que se apresenta mais achatado nos folículos de maior tamanho. Todos estes foli-

culos são providos de coloide. Além desses folículos encontramos outros, de pequeno diâmetro, frequentemente desprovidos de luz e de coloide, também revestidos de epitélio cúbico. Estes são em menor número.

b) *Cristalino.* Epitélio anterior aparentemente conservado. Cortex, na sua parte periférica, de aspecto normal. Nota-se em alguns cortes áreas basófilas de tonalidade homogênea. Núcleo basófilo, homogêneo, aparentemente liquefeito, continuando-se insensivelmente com as áreas liquefeitas da cortex e com áreas do cortex aparentemente conservadas. (Esta descrição é o resumo do exame de quatro cortes em diversos níveis do cristalino).

As alterações do cristalino, obtidas nessas condições, são irreversíveis, se bem que, aparentemente, se possam observar graus variáveis de regressão, de acordo com a fase em que fôr suspensa a dieta com galactose. Se substituirmos por uma dieta completa, a dieta com galactose nas fases A ou B, o cristalino se apresentará, após alguns dias, quasi totalmente transparente à lâmpada de fenda. No entanto, se esta substituição fôr feita nas fases E ou F, observar-se-á que, aos poucos, a cortex se vai tornando transparente na região equatorial, fato êste que não ocorre nas suas porções vizinhas ao núcleo; a opacificação do núcleo permanece inalterada. (Fig. 5).

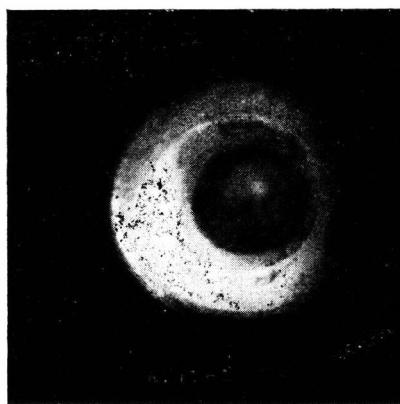


Fig. 5

A APARENTE REVERSIBILIDADE NAS LESÕES CRISTALINAS NA CATARATA POR GALACTOSE

A propósito da aparente reversibilidade de lesões do cristalino, a que nos referimos na pagina anterior, e que foi observada em alguns casos pela suspensão da dieta com galactose, verificamos que o exame feito simplesmente com o biomicroscópio e principalmente com o oftalmoscópio, muitas vezes não revela a permanência das citadas alterações; contudo, a irreversibilidade é facilmente patenteada pelo exame histológico dos cristalinos.

Nestas condições, ao nos referirmos ainda na página 82 à irreversibilidade das lesões do cristalino, tomamos como base as observações que fizemos em cortes histológicos, quando à lâmpada de fenda, aparentava sinais de reversibilidade.

* * *

Para que se compreenda melhor a natureza das lesões que aparecem no cristalino de ratos alimentados com dieta rica em galactose, apresentaremos, inicialmente, os aspectos histológicos fundamentais das lesões produzidas, para, depois, estabelecermos relação com a reversibilidade aparente que pode ocorrer pela suspensão da dieta com esse glúcido.

Apresentamos, a seguir, fotomicrografias de cortes histológicos de cristalinos, normal (Fig. 6) ou sede de alterações dependentes do uso de galactose na dieta (Fig. 7 e 8).

Os seguintes protocolos de experiências (pág. 85 e 86) referem-se à irreversibilidade das lesões, avaliada quer pelo exame à lâmpada de fenda quer ao exame histológico.

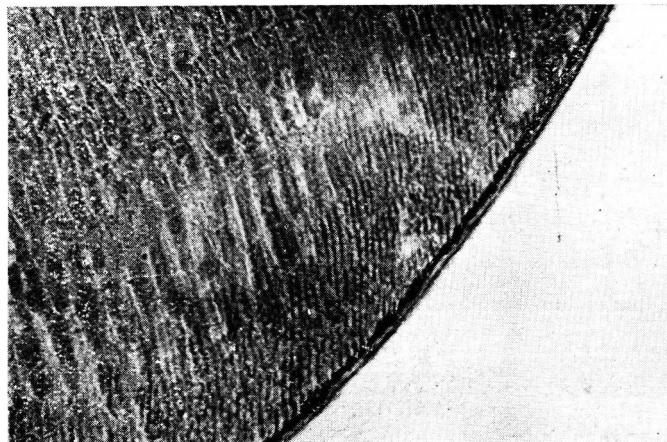


Fig. 6

Corte do cristalino normal de rato, mostrando o aspecto da cortex.



Fig. 7

*Corte de cristalino de rato submetido à dieta com galactose.
(região cortical)*



Fig. 8

*Corte de cristalino de rato submetido à dieta com galactose.
(região do núcleo)*

Rato n.o 983

Raça - Wistar

Nascimento: 10-9-49

Peso: 69 grs. em 17-10-49

Dietas

Exame biomicroscópico do cristalino

17-10-49 - Completa

Cristalino transparente normal

5-11-49 - Com galactose

Cristalino transparente normal

11-11-49 - Com galactose

Opacificação em forma de "agulhás" em pequeno número, na região equatorial, só visíveis com a pupila dilatada. (A1).

11-11-49 - Completa

Pontos e raras linhas de opacificação na cortex anterior.

25-11-49 - Completa

Cristalino transparente, permitindo ver perfeitamente bem, com o oftalmoscópio, os fundos oculares.

A 27-11-49, foi anestesiado com éter etílico. Retiramos a glândula tireóide que se apresentava lisa, de aspecto normal e pesando 23 mg. Retiramos também o globo ocular direito e o cristalino esquerdo do qual foram feitos cortes histológicos.

EXAME HISTOPATOLOGICO

a) *Tireóide* — Folículos de diâmetro pequeno com colide em sua luz e ferrados por epitélio cúbico. Folículos com diâmetro médio em menor número, contendo coloide em sua luz e revestidos por epitélio cúbico.

b) *Cristalino* — O epitélio anterior não se apresenta em condições de poder ser descrito, por má preservação do material. Cortex de aspecto normal. Núcleo com algumas fibras bem conservadas e reconhecíveis ao lado de outras desorganizadas.

O protocolo seguinte, se bem que se refira a rato tiouracilizado, apresentou uma evolução, que mostra-nos uma aparente reversibilidade de suas lesões; por este motivo aqui o incluimos.

<i>Rato n.o 970</i>	<i>Raça - Wistar</i>
<i>Nascimentos 1-9-49</i>	<i>Peso: 70 gr. em 13-10-49.</i>
<i>Dietas</i>	<i>Exame biomicroscópico do cristalino</i>
13-10-49 - Completa - - tiouracil	Cristalino transparente, normal
5-11-49 - Com galactose - - tiouracil	Cristalino transparente, normal
11-11-49 - Completa - - tiouracil	Cristalino transparente, normal
12-11-49 - Completa - - tiouracil	Formações em dois grupos de "agulhas" apenas na zona equatorial, com a pupila bem dilatada. (A1).
21-11-49 - Completa - - tiouracil	Alguns setores da zona equatorial exibem pequenas formações em "agulhas".
26-12-49 - Completa - - tiouracil	Raras opacificações punctiformes na cortex anterior, apenas visíveis à lâmpada de fenda e com transiluminação.

A 27-12-49, foi anestesiado com eter etílico. Retiramos a tireóide, que se apresentava bem vascularizada, com bosseladuras na sua superfície, aumentada de volume e pesando 68 mgr.. Removemos também os dois globos oculares.

EXAME HISTOPATOLOGICO

a) *Tireóide* — Folículos de tamanho pequeno, com epitélio alto de núcleo basal, em sua maioria. Luz quasi desaparecida devido à altura destas células e inteiramente desprovida de coloide. Figuras de mitose. Congestão vascular.

b) *Cristalino* — Apresenta-se com aspecto geral aparentemente normal. Apenas em raros pontos da cortex notam-se pequenas zonas hialinadas e basófilas. Núcleo de aspecto normal.

2) — EFEITOS DA TIREÓIDE E DO TIOURACIL

Estes resultados, como referimos anteriormente, foram obtidos, na fase preliminar das experiências, com o grupo A de animais (lotes 1-2 e 3), alimentados com dieta completa, e servem para o confronto com as observações em ratos que receberam dieta com galactose. O lote 1 é testemunha. Deste modo, foi possível comparar os efeitos da administração de tireóide ou de tiouracil em animais alimentados com dieta completa e com dieta com galactose. Pelos resultados conseguidos e que veremos adiante, os efeitos das drogas, pelo uso de qualquer das duas dietas citadas acima, foram uniformes.

No quadro I são condensados os resultados obtidos nos animais do grupo A.

O exame biomicroscópico, realizado da maneira já descrita, evidenciou cristalinos com aspecto normal durante todo o período de observação.

As determinações de peso corpóreo indicaram cifras variáveis segundo se tratava de animais testemunhas ou de animais que recebiam droga. Pudemos apreciar queda nítida de peso nos ratos tratados com pó de tireóide, peso estacionário nos que recebiam tiouracil, e aumento nos testemunhas.

O aspecto dos animais tratados com pó de tireóide denotava acentuada vivacidade; o corpo era «esguio» e o pelo liso. No caso dos que recebiam tiouracil, a diferença era nítida, pois apresentavam-se com vivacidade muito reduzida e o seu pelo era arrepiado; por isto, pelo menos em parte, davam a impressão de «balofos».

Q U A D R O I

Este quadro refere-se aos resultados colhidos com o lote A (animais testemunhas e animais que receberam em suas dietas, pó de tireóide e tiouracil, durante 20 dias).

Rato	Dieta	Peso corpóreo		Tireóide		Exame histológico
		Início	Final	Peso	Aspecto macroscópico	
809	normal	193 gr.	204 gr.	22 mg.	Lisa, de aspecto normal.	A maior parte dos folículos apresenta diâmetro pequeno, com coloide, forrados por epitélio cúbico ou levemente prismático. Cerca de 1/3 dos folículos apresenta diâmetro médio, com coloide em sua luz; estes folículos são revestidos de epitélio cúbico.
910	normal	173 gr.	194 gr.	—	—	—
908	normal	193 gr.	199 gr.	—	—	—
788	tiouracil	215 gr.	216 gr.	100,5 mg.	Aumentada de volume, contornos irregulares bastante vascularizada.	Folículos em sua maioria de tamanho pequeno, com epitélio alto de núcleo basal. A sua luz é quasi totalmente obliterada, dada a altura dessas células e estes folículos são desprovidos de coloide. Congestão vascular.
912	tiouracil	183 gr.	175 gr.	—	—	—
919	tiouracil	176 gr.	190 gr.	—	—	—
911	tiouracil	191 gr.	182 gr.	—	—	—
913	pó de tireóide	185 gr.	170 gr.	20 mg.	Tireóide de aspecto noduloso e de pequeno volume.	Folículos com seu epitélio achatado, cheios de coloide na sua maioria e de diâmetro superior ao diâmetro dos folículos de tireóide normal.
917	pó de tireóide	203 gr.	174 gr.	—	—	—
920	pó de tireóide	159 gr.	141 gr.	—	—	—

Nota: — O peso das glândulas dos ratos, não inseridos aqui, são encontrados no Quadro II.

Transcorridos cerca de 20 dias, os animais eram anestesiados com éter elítico e retirados seus cristalinos e a glândula tireóide. Os primeiros destinaram-se a exame histológico, e a glândula era pesada e examinada macro e microscópicamente. No Quadro I estão indicadas as variações de peso da tireóide de animais testemunhas e de ratos que receberam as drogas em apreço.

O exame histológico dos cristalinos revelou, em todos os casos, um aspecto normal.

As diferenças macro e microscópicas observadas nas tireóides corresponderam exatamente às que são de conhecimento geral, e praticamente reproduziram as que se encontram nas Figs. 13, 14, 15 e 16.

3) EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE TIREÓIDE NA EVOLUÇÃO DA CATARATA POR GALACTOSE

Os resultados que dizem respeito a este capítulo referem-se, em parte, às experiências realizadas na fase preliminar (lote 5), e, em parte, às da fase final (lote 8).

A administração de tireóide condicionou a morte de número apreciável de animais, em contraste com o que foi observado nos testemunhas e nos ratos que receberam tiouracil.

O lote 5 (fase preliminar da pesquisa) serviu principalmente para determinar a dose de pó de tireóide que permitia uma sobrevida compatível com o estudo das várias fases da evolução da catarata por galactose. Dos 13 ratos usados, apenas 3 sobreviveram por um tempo útil, de modo a permitir que se completassem as lesões.

A menor dose de pó de tireóide usada neste lote foi de 0,25%. Então, pelo motivo acima exposto, resolvemos reduzí-la para a metade, na fase final da pesquisa.

A dose de 0,125% de pó de tireóide na dieta com galactose (lote 8) permitiu a sobrevida da maior parte dos ratos ao mesmo tempo que foi suficiente para exercer ação nítida nos mesmos, a se avaliar pelo aspecto dos animais (Fig. 9 e 10) e pelas alterações características macroscópicas (Fig. 13b) e histológicas da glândula tireóide (Fig. 15).

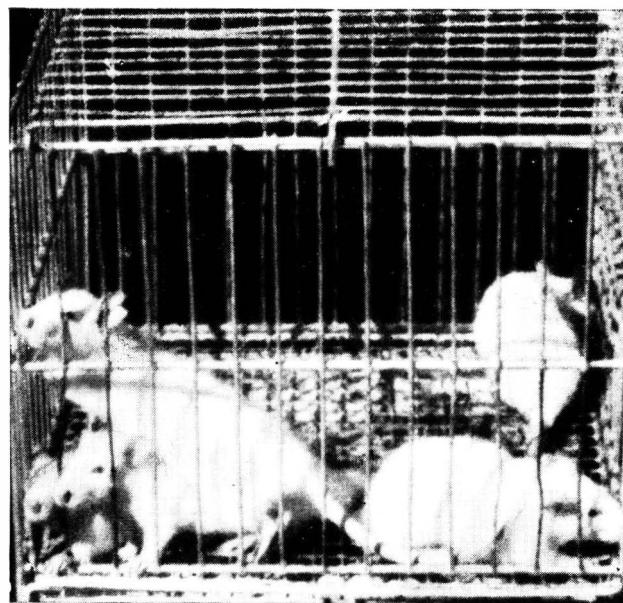


Fig. 9 — Ratos que receberam pó de tireóide. Notar sua vivacidade



Fig. 10 — Rato 1287 que recebeu pó de tireóide. Notar seu aspecto, corpo esguio e pelo liso

Por estas razões, apenas apresentaremos os resumos dos protocolos dos ratos do lote 8:

Rato n.º 1112; Nascimento: 19-1-1950; Raça: Wistar; Peso inicial: 61 gr.

- A 22-2-50 — Após verificarmos a integridade de seus cristalinos, biomicroscopicamente, foi-lhe fornecida dieta completa com 0,125% de pó de tireóide, com a qual foi mantido até o dia 7-3-50. Nessa data recebeu dieta com galactose -|- pó de tireóide a 0,125%. Até esse dia apresentava cristalinos normais.
- A 10-3-50 — Apresentou em A. O. formações em "agulhas" na região equatorial, bem na periferia (A1).
- A 13-3-50 — Grande número de vacuolos subcapsulares avançando da região equatorial para os polos, atingindo 2/3 da área visualisavel pelo biomicroscópio, deixando o centro livre (B2).
- A 18-3-50 — Vacúolos atingindo quasi a região central já se desagregando e sendo substituidos por zonas de opacificação irregulares (C2). (Fig. 3). Neste dia, talvez devido à prolongada contensão a que submetemos o animal para tirar fotografias, ele veio a morrer.

Rato n.º 1114; Nascimento: 20-1-1950; Raça — Wistar; Peso inicial: 72 gr.

- A 22-2-50 — Após nada observar de anormal em seus cristalinos, colocamos este rato em dieta completa à qual adicionamos 0,125% de pó de tireóide. Assim foi mantido até o dia 7-3-1950, quando passou a receber dieta com galactose associada àquela percentagem de pó de tireóide.
- A 10-3-50 -- Notamos em seus cristalinos, na região equatorial, raras formações lembrando cristaes "em agulhas" em grupos isolados, bem na orla periférica (A2).
- A 13-3-50 — Encontramos vacuolos sub-capsulares extendendo-se da região equatorial e cobrindo 1/3 da área visualisavel do cristalino. Estava perfeitamente transparente, o restante do órgão. (B2).
- A 18-3-50 — O núcleo apresentava-se com estrias, enrugado. A cortex estava semitransparente. (D2).
- A 28-3-50 — Notamos o núcleo opacificado e uma semi-opacificação na cortex

anterior apenas em O. D. Em O. E. notamos que o núcleo estava semi-transparente com suturas bem visíveis e pontos mais densamente opacos esparsos na cortex (E1). Nesse dia foi suspensa a dieta com galactose.

A 19-2-51 — Os núcleos apresentavam totalmente opacificados. A cortex anterior estava opacificada junto à ele e transparente a medida que alcançava a região equatorial. No dia seguinte, este rato foi anestesiado com éter etílico, após o que retiramos os seus cristalinos e a glândula tireóide, a qual pesou 18 mgr..

EXAME HISTOPATOLÓGICO

a) *Tireóide* — Aspecto idêntico ao encontrado nos cortes dessa glândula, dos demais ratos tratados com pó de tireóide.

b) *Cristalino* — Aspecto semelhante ao descrito para o rato 1284 (pag. 94), sendo que nestes cortes é patente um maior comprometimento da cortex, pois mais de 2/3 dela se apresenta hialinizada. O núcleo se apresenta totalmente desorganizado.

Rato n.º 1281; Nascimento: 19-1-1950; Raça: Wistar; Peso inicial: 65 gr..

A 22-2-50 — O exame biomicroscópico revelou ter este animal cristalinos normais. Dessa data em diante foi ele mantido com dieta completa à qual foi adicionado 0,125% de pó de tireóide.

A 7-3-50 — Tendo ainda cristalinos normais, passou a receber a dieta com galactose, acrescida de pó de tireóide, naquela dose.

A 19-3-50 — O exame biomicroscópico revelou: A. O. — formações sub-casulares bem na periferia, lembrando cristais em "agulhas" cerradas umas contra as outras.

A 13-3-50 — A. O. vacúolos subcapsulares, alcançando mais ou menos 1/3 da face anterior, partindo da periferia, deixando a área central livre, por onde se pode observar a cortex e o nucleo transparentes. (B2).

A 18-3-50 — A. O. opacificões "grosseiras", alcançando a cortex anterior. Raros vacuolos. Enrugamento da porção central do nucleo (D2).

A 28-3-50 — A. O. nucleo totalmente opacificado não facilmente visível devido à notável opacificação da cortex anterior (E2). Nesse dia foi suspensa a dieta de galactose.

A 19-2-51 — Apresentava em A. O. núcleo totalmente opacificado. Cortex opacificado junto ao núcleo e transparente na periferia. Nesse

dia foi anestesiado com eter. Retiramos os cristalinos, intra-capsularmente e dissecamos cuidadosamente a tireóide, que se apresentava de pequeno tamanho e lisa, pesando 20 mgr..

EXAME HISTOPATOLÓGICO

a) *Tireóide* — Nota-se que a grande maioria dos folículos, especialmente os da periferia do corte, se apresentam cheios de coloide, com seus diâmetros aumentados e com o epitélio achatado. A altura dessas células é nitidamente inferior ao dos folículos de tireóides normais.

b) *Cristalino* — Núcleo delimitado por halo acidófilo. Zonas de liquefação confluentes, irregulares, lembrando manchas de óleo. Cortex, em mais de 2/3, hialinizada, basófila, com zonas confluentes, liquefeitas. Zona periférica de aspecto normal.

Rato n.º 1282; Nascimento: 19-1-50; Raça: Wistar; Peso inicial: 61 gr..

Iniciamos sua observação a 22-2-1950, quando apresentava cristalinos transparentes à lâmpada de fenda. Nesta data foi-lhe fornecida dieta completa -|- pó de tireóide a 0,125%. Como os anteriores, a 7-3-50, começou a receber dieta com galactose -|- pó de tireóide, depois de nada de anormal observarmos em seus cristalinos.

- A 10-3-50 — Apresentou nos dois cristalinos raras "agulhas" na extrema periferia da zona equatorial (A1).
- A 13-3-50 — Ambos os cristalinos apresentavam vacuolos subcapsulares que da periferia se estendiam por 2/3 da área vizinha desses órgãos, mostrando zonas de maior condensação em forma de triângulos, cujos vértices olhavam para a região central. Esta era transparente. (B2).
- A 18-3-50 — Núcleo enrugado. Cortex semitransparente (D2).
- A 28-3-50 — Verificamos que em A. O. o núcleo se apresentava completamente opacificado e envolto por uma cortex leitosa, semiopacificada, com raras áreas transparentes, (E1). Suspendemos a dieta com galactose nesse dia.
- A 20-2-51 — O quadro biomicroscópico, nos apresentava um núcleo opacificado onde se via bem a sutura em Y, circundado por uma orla opacificada, da cortex, que se tornou transparente na periferia. (Fig. n.º 5).

Nessa mesma data foi o animal sacrificado, após ter sido anestesiado com eter etílico e de terem sido retirados os seus cristalinos e a glândula tireóide, a qual pesou 16 mgr..

EXAME HISTOPATOLÓGICO

a) *Tireóide*. Folículos com abundante quantidade de coloide, na sua maioria de grande diâmetro e com o epitélio nitidamente mais achatado, quando comparados com os dos animais testemunhas.

b) *Cristalino* — Não se nota a presença do epitélio anterior em qualquer dos cortes examinados. A periferia da cortex apresenta um aspecto normal. Entretanto, junto ao núcleo encontram-se zonas liquefeitas, confluentes e de formas variadas. Núcleo totalmente liquefeito (basófilo), com uma poeira ososinófila, esparsa em toda a sua extensão.

Sexo: n.º 1284; Nascimento: 19-1-1950; Raça: Wistar; Peso inicial: 61,5 gr..

- A 22-2-50 — Os cristalinos estavam normais à lâmpada de fenda. Este rato foi mantido desde essa data com dieta completa acrescida de pó de tireóide a 0,125%.
- A 7-3-50 — Passou a receber dieta com galactose acrescida de pó de tireóide na porcentagem acima. Os cristalinos estavam transparentes ainda.
- A 10-3-50 — Apresentou em A. O. opacificações periféricas, cerradas, em forma de cristais em "agulhas", na zona equatorial de seus cristalinos. (A2).
- A 13-3-50 — A. O. vacúolos subcapsulares, alcançando 3/4 da área visual, deixando o centro livre. O núcleo se apresenta transparente. (B2).
- A 18-3-50 — Observam-se raros vacúolos, entremeados com opacidades maiores, conglomeradas. Enrugamento da porção central do núcleo (C2 para D2).
- A 28-3-50 — A. O. Núcleo totalmente opacificado. Semiopacificação leitosa da cortex anterior. (E1). Nesta data foi retirada a dieta com galactose.
- A 1-5-50 — Os cristalinos estavam completamente opacificados (F).

A 17-2-51 — A. O. Apresentavam os cristalinos com seus nucleos totalmente opacificados e cortex quasi que totalmente opacificada; apenas a periferia estava livre, notando-se com que zonas semi-opacificadas, entre a porção periférica livre e a zona opacificada propriamente dita. No dia 19-2-51, anestesiámos este rato com éter etílico e retirámos, para estudo histológico, os seus cristalinos e a glândula tireóide. Esta pesou 19 mgr..

EXAME HISTOPATOLÓGICO

a) *Tireóide*. Folículos com o seu epitélio nitidamente achado, cheios de coloide na sua maioria e de diâmetro superior ao diâmetro dos folículos de tireóides normais.

b) *Cristalino*. Epitélio anterior aparentemente conservado, (rôto por *traumatismo*). A periferia da cortex, (cerca de 1/3), apresenta-se com aspecto normal; os 2/3 restantes estão hialinizados não se reconhecendo estrutura de fibra. Em meio a essa região basófila, encontram-se zonas acidófilas de aspecto pulverulento. Não se nota separação nítida entre a zona basófila da cortex e a periferia do núcleo. Este, que se apresenta basófilo, também, mostra no seu centro fibras parcialmente conservadas.

Rato n.º 1287; Nascimento: 20-1-1950; Raça: Wister; Peso inicial: 69 gr..

A 22-2-50 — Apresentando cristalinos normais, foi-lhe administrada junto à dieta completa, pó de tireóide a 0,125%.

A 7-3-50 — Ainda com cristalinos normais, passou a receber a dieta com galactose acrescida de pó de tireóide a 0,125%.

A 10-3-50 — Apresentou em ambos os cristalinos na região equatorial pequenas formações em "agulhas". (A2).

A 13-3-50 — Apresentava em A. O. vacúolos subcapsulares, vindos da periferia e atingindo mais ou menos 2/3 da face anterior, deixando a região central livre, havendo maior condensamento dos vacúolos no limite, entre zona comprometida e zona livre (B2).

A 18-3-50 — Notava-se em A. O. os vacúolos alcançando a maior parte da área visível, deixando o centro livre; os vacúolos mostram-se em vias de desagregação e com pontos opacificados esparsos na cortex anterior. (C1).

A 28-3-50 — O núcleo já se apresentava totalmente opacificado, meio velado por uma semi-opacificação leitosa da cortex anterior (E1).

A 28-3-50 — Foi retirada a dieta com galactose.

A 1-5-50 — Os cristalinos apresentavam o aspecto de catarata entumescente (F-Fig. 4).

A 19-2-51 — A. O. Núcleo totalmente opacificado Pequena área livre na periferia da cortex. Nestet dia, após ter sido anestesiado com eter etílico, foi sacrificado, tendo sido retirados antes os dois cristalinos e a glândula tireóide. Esta acusou um peso de 17 mgr..

EXAME HISTOPATOLÓGICO

a) *Tireóide.* Folículos na sua maioria cheios de coloide com epitélio achatado, de altura nitidamente inferior ao epitélio dos folículos das glândulas dos animais "controle".

b) *Cristalino.* Epitélio anterior aparentemente conservado, nas partes que não se romperam por traumatismo. Cortex, em mais de 2/3 hialinizada, (basófila), com zonas liquefeitas, confluentes. O 1/3 restante que é o periférico, apresenta as características da normalidade.

Rato n.º 1166; Nascimento: 17-3-1950; Raça: Sprague-Dawley; Peso inicial: 71 gr..

A 17-4-50 — Examinamo-lo pela primeira vez, verificando ter cristalinos normais, ao biomicroscópio. Desse dia até o dia 24-4-50, foi mantido com dieta normal acrescida de 0,125% de pó de tireóide, quando passou a receber a dieta com galactose mais pó de tireóide. Até esse dia seus cristalinos se apresentaram perfeitamente transparentes.

A 24-4-50 — Iniciou a dieta com galactose. Apresentava cristalinos normais.

A 27-4-50 — A. O. Velamento periférico da cortex anterior onde se nota em alguns pontos, estrias (agulhas).

A 29-4-50 — Formações em forma de agulhas vindas da periferia alcançando 1/4 da área visível.

A 1-5-50 — A. O. apresentavam em seus cristalinos vacúolos subcapsulares

em grande número, cerrados uns contra os outros, bem como outros vacúolos maiores, como se fossem brotos salientes da borda dessa região comprometida (B3).

A 4-5-50 — Notamos nesse dia o aumento do número e tamanho dos vacúolos que já se desagregavam e iam sendo substituídos por manchas mais opacificadas. (C1).

A 9-5-50 — Em meio a pontos de opacificação há uma semi-opacificação da cortex que finalmente permite a visualização do núcleo, em vias de opacificação. (D2).

A 10-5-50 — Foi retirada a dieta com galactose.

A 11-5-50 — Através da semi-opacificação da cortex, notamos o núcleo totalmente opacificado. (E1).

A 9-6-50 — Cristalino opacificado em sua quasi totalidade. Percebe-se raras e pequenas porções transparentes (aspecto albumina coagulada). (E2).

Este rato foi encontrado morto em sua gaiola.

Rato n.º 1168; Nascimento: 17-3-50; Raça: Sprague-Dawley; Peso inicial: 67 gr..

A 17-4-50 — Cristalinos normais à lâmpada de fenda. Dieta completa adicionada de 0,125% de pó de tireóide.

A 24-4-50 — Tendo nos certificado da integridade de seus cristalinos pela lâmpada de fenda, trocamos a dieta completa pela dieta com galactose, adicionada da mesma proporção de pó de tireóide.

A 27-4-50 — Nota-se uma maior nitidez nos limites entre núcleo e cortex. (Maior infringência do núcleo, da cortex).

A 29-4-50 — Constatamos as primeiras lesões dos cristalinos caracterizados por grande número de formações em "agulhas" vindas da periferia (zona equatorial) e alcançando 1/4 da face anterior do cristalino. (A3).

A 29-4-50 — Verificamos a presença de formações equatoriais em forma de cristais em "agulhas", vindas da periferia e atingindo mais ou menos, 1/4 da área visível dos cristalinos (A3).

A 1-5-50 — A. O. apresentavam vacúolos subcapsulares, dispondo-se em "corôa" vindos da periferia, com certo velamento do cortex posterior. Percebe-se bem a sutura Y, em O. E. (B2) — (Fig. 2).

A 4-5-50 — A. O. nos mostram abundantes vacúolos na periferia; mais para a região central, esses vacuolos estavam em desagregação com manchas grosseiras de opacificação junto ao centro, que ainda se apresenta livre. (C1).

A 9-5-50 — A. O. Cortex anterior semi-opacificada permitindo ver o núcleo já opacificado (E1). A partir de 10-5-50, passou a receber dieta normal mais pó de tireóide.

A 11-5-50 — Cortex anterior estava quasi totalmente opacificada, mal permitindo a observação do nucleo que tambem estava opacificado (E2). Este animal foi encontrado morto após alguns dias, razão pela qual não apresentamos relatório de exames histológicos.

*Rato n.º 1167; Nascimento: 17-3-1950; Raça: Sprague-Dawley;
Peso inicial: 70 gr..*

A 17-4-50 — Ao biomiscrocópio seus cristalinos eram normais Recebeu então dieta completa mais pó de tireóide a 0,125%.

A 24-4-50 — Ainda com cristalinos normais, passou a receber dieta com galactose acrescida de pó de tireóide a 0,125%.

A 29-4-50 — Em A. O. notava-se partindo da região equatorial formações em "agulhas", deixando alguns espaços livres entre elas, e alcançando 1/4 da face anterior do cristalino. (2).

A 1-5-50 — As "agulhas" foram substituidas por vacúolos subcapsulares, que tomavam 1/3 da face anterior do cristalino a partir da periferia (B2).

A 4-5-50 — Notava-se grande número de vacúolos grosseiros com opacificações bem nítidas entremeadas com os vacuolos (C1).

A 9-5-50 — Nucleo em semi-opacificação, varios pontos opacificados na cortex (D2).

A 10-5-50 — Foi retirada a dieta com galactose.

A 11-5-50 — Apresentavam os cristalinos massas opacificadas na cortex anterior, deixando ver o núcleo parcialmente opacificado (E1). Foi encontrado morto depois de 2 dias.

4) EFEITOS DA ADMINISTRAÇÃO DE TIOURACIL NA EVOLUÇÃO DA CATARATA POR GALACTOSE

Prestaram-se para êste estudo os lotes 6 (fase preliminar) e 9 (fase final).

Os animais de ambos os lotes resistiram bem à dose de 0,1% de tiouracil, adicionado na água de beber. Semelhantemente ao que foi referido no item anterior, esta dose foi suficiente para exercer ação nítida nos ratos, como se pode apreciar pelo seu aspecto geral (Fig. 11 e 12) e pelas pronunciadas alterações microscópicas (Fig. 13a) e histológicas de suas glândulas tireóides (Fig. 16).

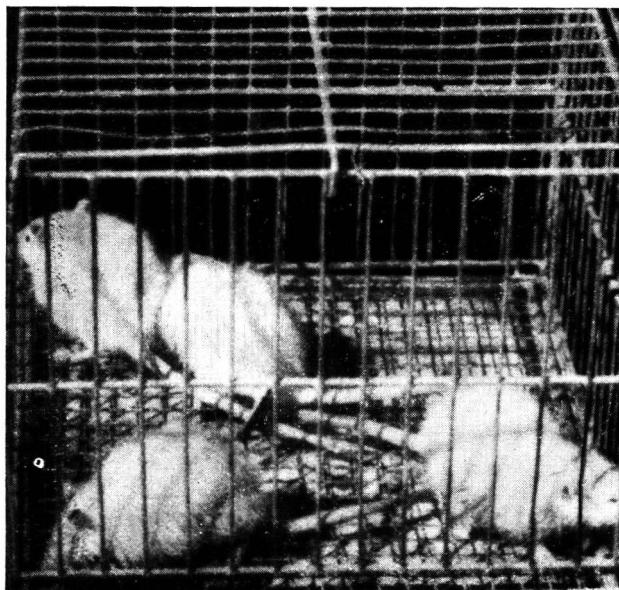


Fig. 11 — Ratos que receberam tiouracil. Apresentam-se “arrepiados” e com vivacidade reduzida.

Desta maneira, pudemos acompanhar praticamente em quasi todos os animais, a evolução da catarata por galactose e a influência da administração de tiouracil.



Fig. 12 — Rato 1283, que recebeu tiouracil. Apresenta-se com vivacidade reduzida, "balofa" e arrepiado.

Baseando-nos nas razões expostas no capítulo sobre a sistematização da pesquisa, omitiremos a apresentação dos protocolos de experiências realizadas na fase preliminar (lote 6), e descreveremos apenas as observações do lote 9 (fase final), mais homogêneo que o primeiro e mantido em condições mais adequadas.

Rato n.º 1111; Nascimento: 19-1-1950; Raça: Wistar; Peso inicial: 61 gr..

No dia 22-2-50, como o exame dos cristalinos nada de anormal revelasse, administramos 0,1% de Tiouracil na água de beber deste rato e mantivemo-lo com dieta completa.

A 7-3-50 — Conservando o tiouracil na água de beber mudamos sua dieta, para a dieta com galactose. Nesse dia, crav perfeitamente transparente os seus cristalinos.

A 10-3-50 — Ainda pudemos ver que seus cristalinos estavam perfeitamente transparentes à luz do biomicroscópio.

A 13-3-50 — Os cristalinos ainda se apresentavam transparentes à lâmpada de fenda.

A 18-3-50 — Notamos o aparecimento de pequena "agulha" bem na periferia da região equatorial do O. E. (A1).

- A 28-3-50 — Notamos a presença de vacúolos subcapsulares na região equatorial, bem como várias linhas e pontos opacos, na cortex anterior. (C1).
- A 1-5-50 — A cortex anterior se apresenta semi-transparente, permitindo ver o núcleo em vias de opacificação (D2).
- A 14-11-50 — Apresentavam os dois cristalinos o aspecto da catarata nuclear, congenita, pois apenas o núcleo era visto opacificado a olho desarmado. Nesse dia, após ter sido o animal anestesiado com eter etílico, foi sacrificado; previamente retiramos os cristalinos e a glândula tireóide, que acusou 289 mgr..

EXAME HISTOPATOLÓGICO

- a) *Tireóide*. Folículos, na grande maioria, do tamanho pequeno ou medio, com luz regular. Epitélio de células cilíndricas ou frequentemente prismáticas; os folículos raramente contem coloide na sua luz. Vasos dilatados cheios de sangue.
- b) *Cristalinos* Nas vizinhanças do núcleo a cortex se apresenta com zonas em liquefação, irregulares e confluentes; na região periférica a cortex se apresenta normal. Núcleo hialinizado (basófilo), delimitado por um halo acidófilo. Nota-se a presença de uma poeira eosinófila espalhada por toda a superfície do núcleo.

Rato n.º 1280; Nascimento: 19-1-1950; Raça: Wistar; Peso inicial: 97 gr..

- A 22-2-50 — Após o exame biomicroscópico do cristalino, que nada revelou de anormal, administramos 0,1% de Tiouracil na agua de beber e mantivemo-lo com dieta completa.
- A 7-3-50 — Mantendo o Tiouracil na agua de beber, mudamos sua dieta para a dieta com galactose, tendo ainda notado normalidade em seus cristalinos.
- A 13-3-50 — Notava-se com facilidade os limites entre núcleos e cortex, sendo ainda perfeitamente transparente e cristalino. A constatação dessa transparência seguiu-se até o dia 18, quando surgiu em O. D. um conglomerado de formações em "agulhas" entre 4 e 5 horas, formando um triângulo e em O. E. formação semelhante entre 8 e 9 horas. (A2). (Fig. 1).

- A 28-3-50 — Notamos em A. O. vacúolos sub-capsulares periféricos e pontos de opacificação mais densos na cortex anterior. (C1).
- A 1-5-50 — Os cristalinos apresentavam núcleo opacificado e uma semi-opacificação leitosa da cortex anterior (D2).
- A 17-2-51 — A. O. Núcleo totalmente opacificado. Raros pontos de opacificação na cortex.
- A 19-2-51 — Após termos verificado estar inalterado o aspecto biomicroscópico dos cristalinos deste rato, anestesiamos-o com éter etílico, e retiramos os seus cristalinos e sua glândula tireóide, que, uma vez pesada, acusou um peso de 210 mgr..

EXAME HISTOPATOLÓGICO

a) *Tireóide*. Folículos pequenos desprovidos de coloide. Epitélio descamado, com numerosas células na luz folicular. Esta luz, em alguns folículos está totalmente obliterada, por células do epitélio, tornando-se difícil julgar a altura delas. Alguns folículos periféricos fazem exceção, pois o epitélio se mostra constituído por células prismáticas regularmente dispostas. Os núcleos em sua maior parte, se mostram picnóticos. Intensa congestão vascular.

b) *Cristalino* — A periferia da cortex está parcialmente conservada, apresentando um aspecto normal. Na região vizinha ao núcleo, nota-se a presença de zonas liquefeitas, confluentes e de formas variadas. Núcleo hialinizado (basófilo) com raras fibras conservadas na região central.

Rato n.º 1283; Nascimento: 19-1-1950; Raça: Wistar; Peso inicial: 61,5 gr..

- A 22-2-50 — Não encontramos nada de anormal em seus cristalinos à lâmpada de fenda. Este rato recebeu a partir deste dia dieta completa e Tiouracil a 0,1% na água de beber.
- A 7-3-50 — Continuava com seus cristalinos normais. Nessa data passou a receber dieta com galactose e Tiouracil na água de beber.
- A 10-3-50 — Seus cristalinos continuavam perfeitamente transparentes ao biomicroscópio.
- A 18-3-50 — Apresentou em A. O. vacuolos subcapsulares, partindo da periferia, mais condensados em determinados pontos. (B1).

A 28-3-50 — Ambos os nucleos já estavam semi-opacificados, estando a cortex livre. (D1).

A 1-5-50 — Os núcleos estavam opacificados e a cortex com uma turvação leitosa, quasi impedindo a observação dos núcleos.

A 17-2-51 — O. D. — Núcleo totalmente opacificado. Cortex parcialmente. O. E. — Catarata completa.

A 20-2-51 — Seguindo-se ao exame biomicroscópico, anestesiamos este rato com éter etílico, retirando a seguir os cristalinos e a glândula tireoide, que pesou 185 mgr..

EXAME HISTOPATOLÓGICO

a) *Tireóide*. Folículos pequenos, desprovidos de coloide, com epitélio na maior parte dos folículos descamados para dentro da luz. Em alguns o revestimento do folículo é continuo com células altas. Outros folículos, na periferia do corte principalmente, não apresentam luz, que é ocupada por células epiteliais cubicas. Vasos dilatados cheios de hemácias.

b) *Cristalino*. (Direito) — A cortex apresenta na sua maior parte, zonas em liquefação, confluentes, de cerca de 0,5 mm. em seu maior diâmetro, sendo que bem na periferia ela se mostra com aspecto normal. Núcleo totalmente hialinizado (basófilo) com uma poeira eosinófila por toda a sua extensão.

Rato n.º 1288; Nascimento: 20-1-1950; Raça: Wistar; Peso inicial: 58,5 gr..

A 22-2-50 — Nada de anormal foi notado nos cristalinos deste animal, à luz da lâmpada de fenda. Foi mantido com dieta completa a 0,1% de tiouracil na água de beber.

A 7-3-50 — Passou a receber dieta com galactose e tiouracil na água de beber. Seus cristalinos continuaram transparentes até o dia 18-3-50, quando observamos em O. D. vacuolos subcapsulares partindo da região equatorial, apenas entre 11 e 6 horas em O. E. raros vacúolos concentrados em 3 pequenos grupos periféricos. (B1).

Esses vacuolos aumentaram de número lentamente, porém, pois a 28-3-50, ainda mantinham a sua distribuição periférica (B2).

Nesse dia suspendemos a dieta com galactose, mas tivemos o des-

prazer de no dia seguinte cedo encontrar sua gaiola aberta; desapareceu, não mais se sabendo do seu paradeiro.

Rato n.º 1338; Nascimento: 17-3-50; Raça: Sprague-Dawley; Peso inicial: 66 gr.

- A 17-4-50 — Começamos a observa-lo, quando nos revelou integridade de seus cristalinos à lâmpada de fenda. Desde esse dia recebeu diariamente 0,1% de tiouracil na agua de beber e dieta completa.
- A 24-4-50 — Tendo ainda cristalinos normais, passou a receber dieta com galactose, além de tiouracil na agua de beber.
- A 27-4-50 — A. O. — Cristalino transparente, com aspecto normal.
- A 29-4-50 — Pudemos verificar que o seu cristalino direito ainda estava transparente à lâmpada de fenda, enquanto que o esquerdo nos mostrava, bem junto ao equador, raríssimas formações em agulhas. (A1).
- A 1-5-50 — Observamos grande número de "agulhas" já de conformação mais grosseira, tendendo a se transformar em vacúolos, vindas da periferia e em maior número e mais deformadas no olho esquerdo (A3) (Fig. 1).
- A 4-5-50 — Notava-se em A. O. vacúolos subcapsulares que da periferia cobriam 1/3 da face anterior do cristalino (B2).
- A 9-5-50 — A. O. raros vacúolos subcapsulares e numerosas massas opacas pequenas, esparsas na cortex. Núcleo livre (C1).
- A 11-5-50 — Viam-se raros vacúolos, semi-opacificação leitosa da cortex a sutura em Y anterior, bem como o núcleo transparente ainda (C2).
- A 17-2-51 — Núcleo opacificado e cortex parcialmente junto ao núcleo. Após anestesia com éter, retiramos os cristalinos e a glândula tireóide deste animal. Esta ultima pesou 124 mgr..

EXAME HISTOPATOLÓGICO

a) *Tireóide* Foliculos pequenos na sua maioria desprovvidos de coloide. Alguns foliculos apresentam-se com epitélio alto. A grande maioria apresenta epitélio descamado. Uma menor parte apresenta a sua lúva obliterada por células cúbicas, dispostas estratificadamente. Vasos dilatados, cheios de hemácias.

b) *Cristalino.* Epitélio anterior aparentemente conser-

vado. Cortex de aspecto normal na maior parte da região periférica; mais para o centro encontram-se zonas homogêneas, basófilas, confluentes, que se continuam insensivelmente com zonas identicas do núcleo, as quais se entremeam com áreas de cortex aparentemente conservadas.

Fato n.º 1339; Nascimento: 17-3-1950; Raça: Sprague-Dawley; Peso inicial: 58 gr.

- A 17-4-50 — Iniciamos a trabalhar com este animal como os anteriores deste lote. Nessa data o biomicroscópio revelou cristalinos transparentes normais. Recebeu esse dia 0,1% de tiouracil na agua de beber.
- A 24-4-50 — Passou a receber dieta com galactose.
- A 27-4-50 — Cristalinos transparentes, normais à lâmpada de fenda.
- A 29-4-50 — Em A. O. com pupilas dilatadas ao extremo, percebia-se raras e pequenas "agulhas" bem na região equatorial (A1).
- A 1-5-50 — Pouca diferença notamos no quadro acima, caracterizada apenas pelo aumento de tamanho e número daquelas formações. (A2) (Fig. 1).
- A 4-5-50 — Observamos apenas vacúolos, aliás em grande número, não atingindo a área central (B2).
- A 9-5-50 — O. D. apresentava restos de vacúolos confluentes, conglomerados deformados (aspecto de açucar candi). O. E. mesmo aspecto, apenas notava-se um maior "velamento" posterior (B3 para C1).
- A 10-5-50 — Foi retirado da dieta com galactose.
- A 11-5-50 — Notamos início de opacificação do núcleo de O. D..
- A 9-6-50 — A. O. opacificação de quasi todo o cristalino. Raras zonas transparentes em meio da massa opacificada lembrando albumina coagulada.
- A 17-2-51 — A. O. Núcleo totalmente opacificado. Cortex parcialmente.
- A 20-2-51 — Anestesiados o animal com éter etílico e retiramos os cristalinos e a sua glândula tireóide; esta pesou 61 mgr..

EXAME HISTOPATOLÓGICO

- a) *Tireóide: Folículos pequenos, desprovidos de coloide. Epitelio descamado para a luz, que se apresenta obliterada. Al-*

guns folículos da periferia, fazem exceção, pois o epitelio se mostra formado por células prismáticas, regularmente dispostas. Núcleos no geral picnóticos. Congestão vascular intensa.

b) *Cristalinos*: Núcleo homogeneizado, com raras fibras conservadas no seu interior. Corte conservada em alguns pontos (periferia) e, em outros, (junto ao núcleo), zonas em liquefação (homogêneas e confluentes).

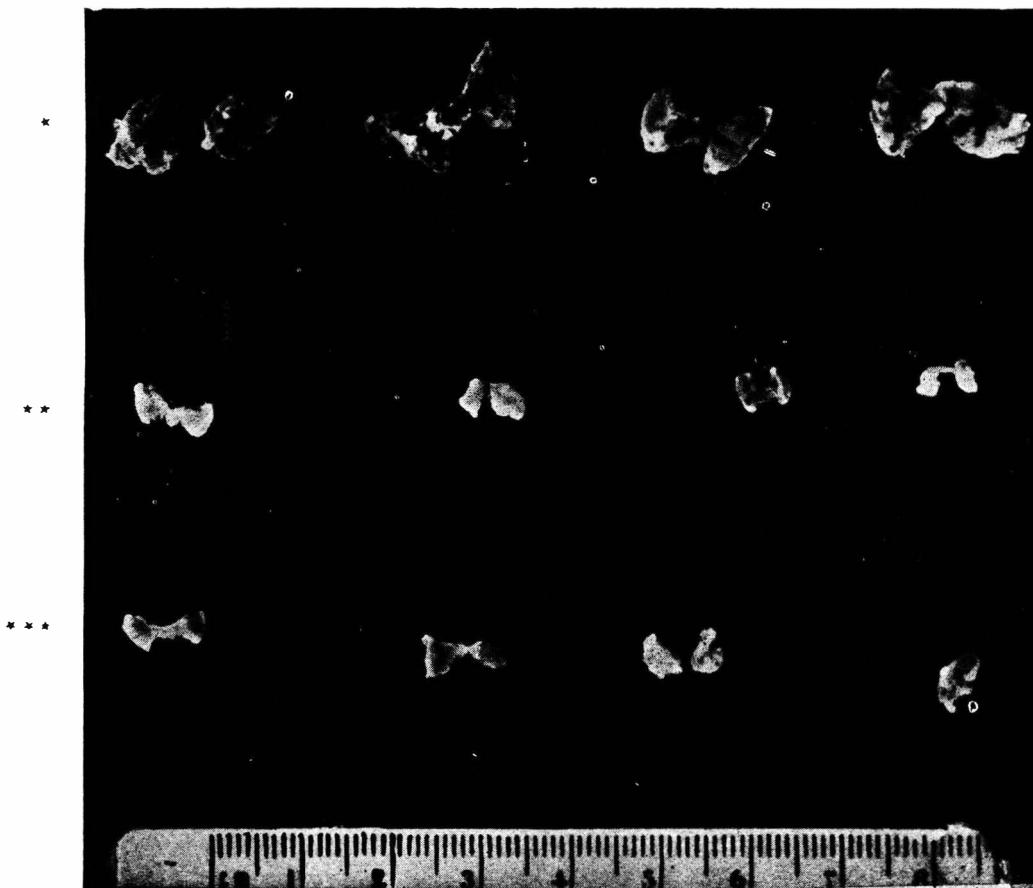
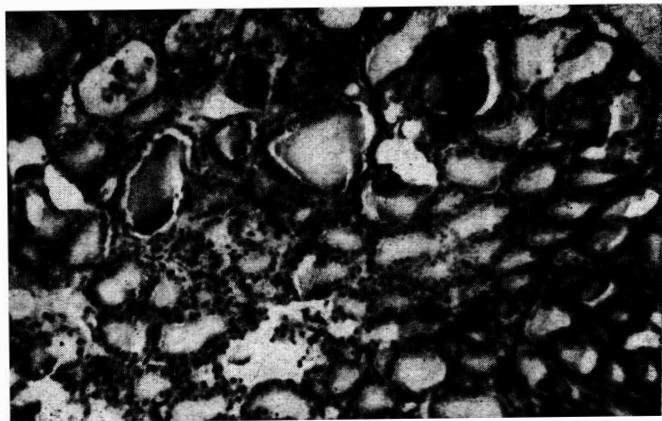


Fig. 13

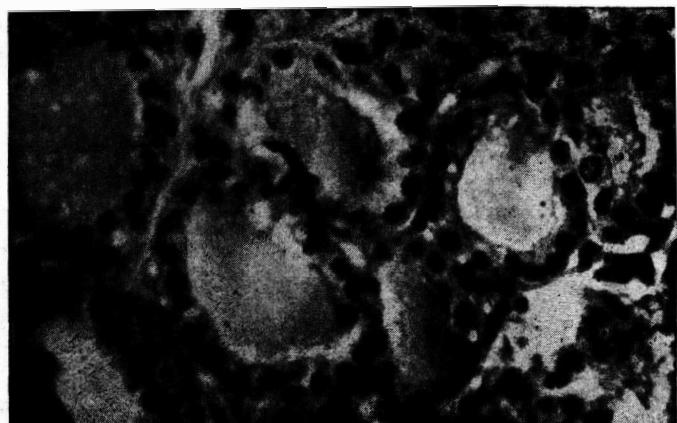
** *Glandulas de tireoides de ratos que receberam tiouracil (lote 9).*

*** *Glandulas tireoides de ratos que receberam pó de tireoide (lote 8).*

**** *Glandulas tireoides de ratos do lote 7 (testemunhas).*

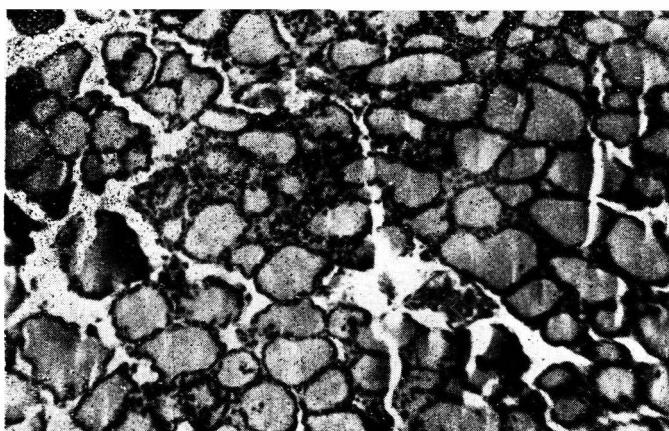


a) *Aumento 120x*

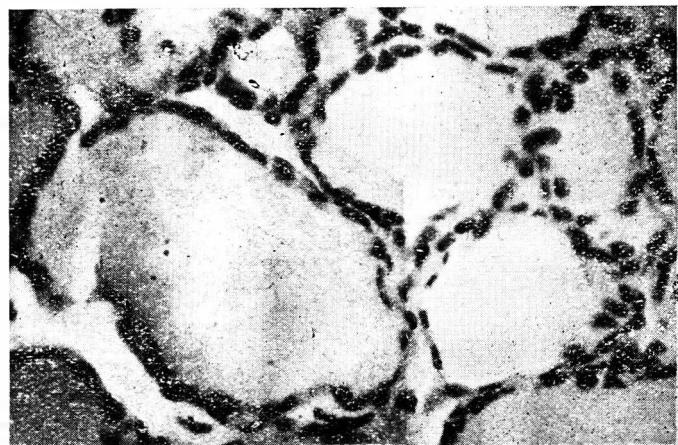


b) *Aumento 400x*

Fig. 14 — Fotomicrografias de glandula tireoide de rato normal. Foliculos com diâmetro pequeno, no geral; cheios de coloide, forrados com epitelio prismático ou cúbico. Cerca de 1/3 dos foliculos são de diâmetro médio.



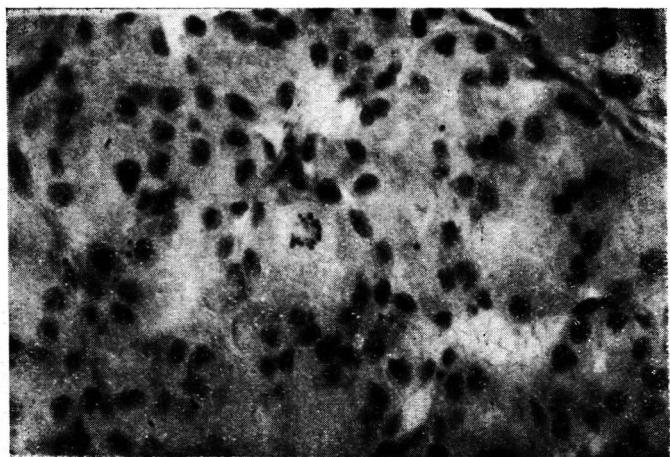
a) *Aumento 120x*



b) *Aumento 400x*

F. g. 15 — Fotomicrografias de glandula de tireoide de rato que recebeu pó de tireoide. Folículos, com seu epitelio nitidamente achatado, cheios de coloide na sua maioria e de diâmetro superior ao diâmetro dos folículos de tireoides normais.

a) Aumento 400x



b) Aumento 120x

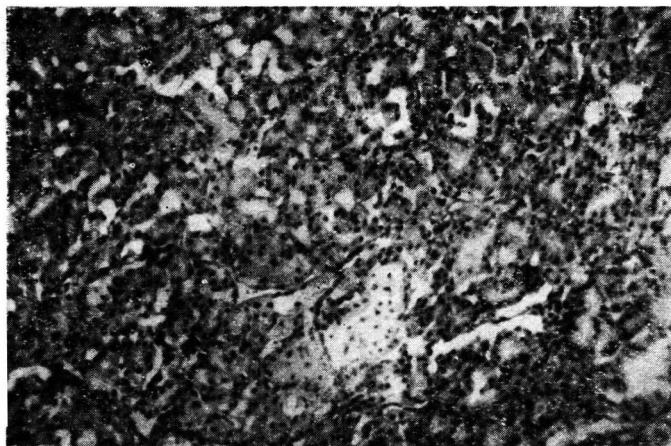


Fig. 16 — Fotomicrografias de glandula tireoide de rato que recebeu tiouracil. Folículos de tamanho pequeno, com epitelio alto de nucleo basal. Luz quasi desaparecida, devido a altura destas células. Inteiramente desprovvidos de coloide. Figuras de mitóse. Congestão vascular.

Os quadros que se seguem dizem respeito:

- 1) O Quadro II (1.a parte) aos resultados da fase preliminar de nosso estudo' onde indicamos a raça, a idade, o peso inicial, a dieta e o tipo de lesão incipiente dos cristalinos, estes de acordo com nossa descrição das pags. 73 a 77. Na 2.a parte deste quadro, apresentamos os resultados dos exames anátomo-patológicos das tireóides e dos cristalinos dos ratos dessa fase.
- 2) O Quadro III, se refere às lesões dos cristalinos dos ratos, da fase final, para que, numa mesma data, se possa comparar o estádio das lesões do cristalino nos ratos que receberam dieta com galactose apenas, e nos tratados tambem com pó de tireóide e com tiouracil.

QUADRO II — (1.a Parte)

W — Wistar
 S.D. — Sprague Dawley
 M — Mestiço
 C — Dieta completa

TIR — Pó de Tireoide (+) — Ratos, cujos exames
 TIO — Tiouracil a 0,1% na sanguina de beber. sanguíneos encontrados na 2.a parte
 destes Quadros

Rato	Raça	Data do nascimento	Peso Inicial	Data inicio observação (dieta completa e drogas)	Data inicio dieta galactose	Tipo de lesão do cristalino (Data)	Observações
910	W	30- 7-49	173 gr.	4-10-49 C	24-10-49	8-11-49-A2	—
908	W	30- 7-49	193 "	4-10-49 C	24-10-49	8-11-49-A2	—
912	W	29- 7-49	183 "	4-10-49 TIO.	24-10-49	8-11-49-A1	—
919	W	3- 8-49	176 "	4-10-49 TIO.	24-10-49	8-11-49-A1	—
911	W	29- 7-49	191 "	4-10-49 TIO.	24-10-49	8-11-49-A1	—
917	W	29- 7-49	203 "	4-10-49 TIR. 1%	24-10-49	—	—
920	W	30- 8-49	150 "	4-10-49 TIR. 1%	24-10-49	—	—
967	W	30- 8-49	80 "	7-10-49 C	24-10-49	8-11-49-A2	—
965	W	30- 8-49	92,5 "	7-10-49 TIO.	24-10-49	8-11-49-A2	—
966	W	30- 8-49	110 "	7-10-49 TIO. 1%	24-10-49	—	Morte após 5 dias de dieta
968	W	1- 9-49	64,5 "	13-10-49 C	5-11-49	10-11-49-A1	—
969	W	1- 9-49	85,0 "	13-10-49 TIR. 1%	31-10-49	4-11-49-B1	Morte - dia 6-11-49
970	W	1- 9-49	70,0 "	13-10-49 TIO.	5-11-49	12-11-49-A1	—
971	W	1- 9-49	85,0 "	13-10-49 TIR. 1%	31-10-49	—	Morte s/apres. lesões cristalinianas
982	W	10- 9-49	76,0 "	17-10-49 TIR. 1%	31-10-49	—	Morte s/apres. lesões cristalinianas
983	W	10- 9-49	69,0 "	17-10-49 C	5-11-49	10-11-49-A1	—
984	W	10- 9-49	69,0 "	17-10-49 TIO.	5-11-49	10-11-49-A3-B1	—
988	M	24- 9-49	61,0 "	27-10-49 C	5-11-49	—	Morte s/apar. das lesões
923	M	23- 9-49	54,0 "	27-10-49 C	5-11-49	11-11-49-A1	—
995	M	28- 9-49	42,0 "	27-10-49 C	5-11-49	—	Morte dentro de 4 dias de dieta
987	M	24- 9-49	64,0 "	27-10-49 TIO.	5-11-49	—	Morte dentro de 4 dias de dieta
996	M	28- 9-49	42,0 "	27-10-49 TIO.	5-11-49	—	Morte dentro de 4 dias de dieta
992	M	23- 9-49	63,0 "	27-10-49 TIO.	5-11-49	—	Morte dentro de 4 dias de dieta
986	M	18- 9-49	75 "	27-10-49 TIR. 0,5%	5-11-49	10-11-49-A2	—
991	M	19- 9-49	78 "	27-10-49 TIR. 0,5%	5-11-49	10-11-49-B1	—
994	M	28- 9-49	42 "	27-10-49 TIR. 0,5%	5-11-49	—	—
1006	M	2-10-49	42 "	4-11-49 TIO.	15-11-49	23-11-49-A3-B1	—
1007	M	2-10-49	49 "	4-11-49 TIR. 0,25%	15-11-49	23-11-49-B1	—
1008	M	2-10-49	49 "	4-11-49 TIO.	15-11-49	23-11-49-A1	—
1009	M	2-10-49	48 "	4-11-49 C	15-11-49	23-11-49-B1	—
1010	M	2-10-49	77 "	4-11-49 TIR. 0,25%	15-11-49	23-11-49-B2	—
1011	M	2-10-49	74 "	4-11-49 TIO.	15-11-49	23-11-49-A3-B1	—
1012	M	3-10-49	54 "	4-11-49 C	15-11-49	23-11-49-B1	—
1013	M	3-10-49	33 "	4-11-49 C	15-11-49	23-11-49-B1	—
1014	W	2-10-49	59 "	4-11-49 TIO.	15-11-49	23-11-49-A1	—
1015	W	4-10-49	66 "	4-11-49 TIR. 0,25%	15-11-49	23-11-49-B1	—
1016	M	4-10-49	71 "	4-11-49 C	15-11-49	23-11-49-A3-B1	—
1018	S. B.	2-10-49	44 "	4-11-49 TIR. 0,25%	15-11-49	23-11-49-B1	—

QUADRO II (2.a Parte)

EXAME ANATOMO-PATOLÓGICO

RATO	T I R E O I D E			C R I S T A L I N O
	EXAME MICROSCÓPICO		EXAME MICROSCÓPICO	
N.o	Peso			
908	17,5 mg	Lisa, de aspecto normal	Foliculos com diametro pequeno, no geral, cheios de coloide, forrados com epitelio prismático ou cúbico. Cerca de 1/3 dos foliculos são de diâmetro médio.	O epitelio da face anterior apresenta celulas cubicas c/nucleo basal achatado. Na cortex fibras normais individualizadas (acidofilas), algumas com nucleo na extremidade. Há certa dissociação entre as fibras (espaços claros). Nucleo bem corado, c/fibras individualizadas e com estriação transversal bem nitida (Microscopia com -contraste de fase).
912	74 mg	Aumentada de volume Vascularizada	Foliculos pequenos, desprovidos de coloide, com cel. prismáticas; raros foliculos apresentam luz, muito pequena. Congestão vascular.	Idem
919	70 mg	Aumentada de volume. Bas- tante vascularizada.	Aspecto em tudo idêntico ao rato anterior.	
911	114 mg	Aumentada de volume. Vascularizada.	Foliculos, em sua maioria de tamanho pequeno, com epitelio alto de nucleo basal. A luz dos foliculos é quasi totalmente obliterada, dada a altura destas celulas. Inteiramente desprovidos de coloide. Encontram-se figuras de mitose com frequencia. Congestão vascular.	Idem
967	35 mg	Lisa. Aspecto normal.	A maior parte dos foliculos apresentam diâmetro pequeno, cheio de coloide, forrados por epitélio cubico ou levemente prismático. Cerca de 1/3 dos foliculos apresenta diâmetro médio, cheios de coloide e revestidos, ainda, por epitelio cubico.	Idem

CONTINUAÇÃO DO QUADRO II (2.a Parte)

965	43 mg	Bastante vascularizada e boscada.	A grande maioria dos folículos se apresenta de tamanho pequeno, com epitélio alto de núcleo basal. A luz dos folículos é quase totalmente obliterada, dada a altura destas células e inteiramente desprovidos de coloide. Encontram-se figuras de mitose com frequência. Congestão vascular.	Cortex aparentemente normal em vários pontos; em outros nota-se um inicio de liquefação que faz com que as fibras cortadas transversalmente apresentem o aspecto circular. Núcleo hialinizado, apenas algumas fibras semi-conservadas.
968	20 mg	Aspecto normal.	Folículos de diâmetro pequeno, cheios de coloide, c/ epitélio cúbico com tendência à prismático. Há também folículos de diâmetro médio, revestidos de epitélio cúbico.	
970	68 mg	Aumentada de volume. Vascularizada.	Folículos de tamanho pequeno, c/ epitélio alto de núcleo basal em sua maioria. Luz quase desaparecida, devido a altura destas células. Inteiramente desprovidos de coloide. Figuras de mitose. Congestão vascular.	Cristalino de aspecto aparentemente normal. Apesar de raras zonas hialinizadas (basófilas). Núcleo de aspecto normal.
983	23 mg	Lisa, de aspecto normal.	Folículos de diâmetro pequeno, com coloide em sua luz. Forrados por epitélio cúbico. Folículos com diâmetro médio em menor número, contêm coloide e são revestidos por epitélio cúbico.	O epitélio anterior não se apresenta em condições de poder ser descrito. Cortex de aspecto normal. Núcleo com algumas fibras bem conservadas e reconhecíveis.
986	11 mg	Muito delgada.	Folículos, com seu epitélio nitidamente achatado, cheio de coloide em sua maioria e de diâmetro igual ao dos folículos de tireoídes normais.	
1006	124 mg	Aumentada de volume. Bastante vascularizada.	Folículos pequenos, com cel. cúbicas ou prismáticas das quais 1/3 apresentam coloide na sua luz. Nos demais a luz está obliterada pela altura das cel. de revestimento. Congestão vascular.	Cristalino, corado, mais ou menos homogeneamente (acidófilo). Cortex e núcleo. Raras zonas de liquefação confluentes na periferia da cortex.
1008	201,5 mg	Aumentada de volume. Vascularizada.	Folículos em sua maioria de pequeno diâmetro. Epitélio alto com núcleo basal,	Cristalino comprometido em toda a sua estrutura; coloração homogênea (acidófila)

CONTINUAÇÃO DO QUADRO II (2.a Parte)

1010	12 mg	Muito delgada.	<p>quasi que obliterando a luz do foliculo. Não há coloide. Intensa congestão vascular. numa pequena parte do corte, os foliculos se apresentam com luz irregular, dilatada e com epitélio cubico.</p> <p>A grande maioria dos foliculos, especialmente na periferia do corte, se apresenta de grande diametro, todos cheios de coloide e com epitelio achatado de altura nitidamente inferior ao dos animais controle.</p>	<p>tanto na cortex como no nucleo. Este ultimo apresenta restos de fibras pouco conservados menos corados.</p> <p>Cortex em mais de 2/3 hialinizada, basófila com zonas liquefeitas, confluentes. Nucleo delimitado p/ um halo acidofilo, no centro do qual há preservação parcial das fibras.</p>
1011	224 mg	Aumentada de volume. Muito vascularizada.	Corte se assemelha muito ao corte do rato n.º 1006.	
1012	32 mg	Aspecto normal.	<p>Foliculos com diametro pequeno em s/majoria, com coloide em sua luz e forrados por epitelio cubico ou levemente prismático. 1/3 dos foliculos apresentam diametro médio, são revestidos por epitélio cubico, tendo coloide em sua luz.</p>	Aspecto semelhante ao do rato 1013 notando-se apenas um halo roseo mais carregado no nucleo, este no restante está liquefeito.
1013	28 mg	Aspecto normal.	Aspecto semelhante em tudo ao anterior.	<p>Capsula conservada. Cortex com aspecto aparentemente normal na periferia. Desorganizada junto ao nucleo, que se apresenta liquefeito, homogeneamente corado em roseo claro (acidofilo).</p>
1014	223 mg	Tireoide aumentada de volume. Bastante vascularizada.	<p>Na sua maioria os foliculos são de tamanho pequeno. A luz deles é quasi totalmente obliterada pelas células do seu epitelio que são altas com nucleo basal. Não se observa a presença de coloide. Raras figuras de mitose. Congestão vascular.</p>	<p>Na maior parte da cortex desapareceu a estrutura fibrilar, substituída por massa não homogeneamente corada pelos corantes acidofilos. Nucleo tambem sem sua estrutura normal.</p>
1015	20 mg	Tireoide. delgada	Foliculos, com seu epitelio nitidamente achatado, cheios de coloide na sua maioria e de diametro superior ao diametro dos foliculos de tireoides normais.	Corte pouco corado, não permitindo distinguir detalhes. Cristalino corado mais ou menos uniformemente (acidófilo).

QUADRO III

Raças	W I S T A R												S P R A G U E - D A W L E Y								
Dieta	Pó de TIREOIDE a 0,125%						TIOURACIL a 0,1%				GALATOSE apenas		PÓ DE TIREOIDE a 0,125%				TIOURACIL		GALATOSE APENAS		
N.º	1112	1114	1281	1282	1284	1287	1280	1283	1288	1111	1110	1285	N.º	1166	1167	1168	1338	1339	1340	1341	
P. Inicial	61 gr	72 gr	65 gr	61 gr	31,5 gr	69 gr	57 gr	61,5 gr	58,5 gr	61 gr	56 gr	53 gr		71 gr	70 gr	67 gr	66 gr	58 gr	53 gr	50 gr	
T I P O D E L E S Ã O D O C R I S T A L I N O																					
Data	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	Data	T	T	T	T	T	T	T	
7.3.50	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T	24.4.50								
10.3.50 3 dias 72 horas	A1	A2	A3	A1	A2	A2								27.4.50 3 dias	A1	A1					
13.3.50 3 dias 72 horas	B2	B2	B2	B2	B2	B2								29.4.50 5 dias 120 horas	A3	A2	A3	A1	A1	A1	A1
10.3.50 5 dias 120 horas	C2	D2	D2	D2	C2/D2	C1	A2	B1	B1	A1	C1	C1		1.5.50 2 dias 48 horas	B2	B3	B2	A3	A2	A3/B1	B1
20.3.50 10 dias 240 horas	—	E1	E2	E1	E1	E1	C1	D1	B2	C1	E1	E1		4.5.50 3 dias 72 horas	C1	C1	C1	B2	B2	B2/B3	B2/B3
1.5.50 4 dias 96 horas	—	F	F	—	F	F	D2	D2	—	D2	F	—		9.5.50 5 dias 120 horas	E1	D2	D2	C1	B3/C1	E2	D2
														11.5.50 2 dias 48 horas	E2	E1	E1	C2	D1	E1	E1

T = TRANSPARENTE

COMENTÁRIOS

Nosso objetivo era o de observar a influência que poderiam exercer perturbações hormonais provocadas pela administração de pó de tireóide e de tiouracil sobre a evolução da catarata por galactose em ratos. Como ponto de partida para a pesquisa, necessitávamos comprovar se a administração daquelas drogas atuaria na glândula tireóide dos animais em experiência. Para isso serviu-nos de guia os seguintes dados encontrados na literatura.

CORTELL e RANSON (1944), administrando tireoxina a ratos adultos, encontraram uma diminuição na altura das células do epitélio da tireóide, que, entretanto, voltava ao normal quando havia predomínio do hormônio tireotrópico.

KOJIMA (1917) notou que ratos, que ingeriram pó de tireóide, apresentaram as vesículas tireoidianas distendidas e cheias de colóide.

CAMERON e CARMICHAEL (1920), administrando pequenas e continuadas doses de glândula tireóide dessecada a ratos novos, obtiveram uma queda na média de crescimento dos ratos, bem como aumento do metabolismo e redução do tecido gorduroso destes animais. Confirmando os trabalhos de KOJIMA obtiveram aumento do colóide tireoidiano, bem como a inibição do crescimento das glândulas tireóides de ratos e coelhos, em cuja alimentação havia sido incluído pó de tireóide.

ASTWOOD e col. (1943) encontraram um estado de hipotireoidismo em ratos aos quais foi administrada tiouréia.

MACKENZIE e MACKENZIE (1943) encontraram grande diminuição no metabolismo basal em ratos aos quais havia sido administrada a tiouréia.

WILLIAMS e col. (1944) e HUGHES (1944) observaram marcada hiperplasia das células da tireóide, com grande diminuição do colóide em ratos aos quais foi administrado tiouracil na água de beber.

PASCHKIS e col. (1945), também administrando, a ratos tiouracil, na água de beber, encontraram dois tipos de efeitos: 1) inibição da formação do hormônio tireoidiano; 2) hipertrofia da glândula e hiperplasia das células dos ácinos, com desaparecimento do colóide de sua luz.

Os nossos resultados relatados às páginas 87, 88 e 89, bem como as fotografias ns. 9, 10, 11, 12 e 13 e as fotomicrografias n.o 14' 15 e 16 que apresentamos, confirmam os achados dos citados autores, pois os 3 grupos de animais (tratados com pó de tireóide, com tiouracil e os animais testemunhas) apresentaram diferenças evidentes no seu aspecto geral e no aspecto histológico de suas tireóides. No que diz respeito ao exame histológico, as tireóides dos animais testemunhas apresentaram folículos de tamanho pequeno, para médio, com epitélio cubico e contendo coloide em sua luz. Os tratados com pó de tireóide apresentaram uniformemente folículos de tamanho grande, com epitélio achatado, quasi pavimentoso e abundante coloide em todos os folículos. Nos animais tratados com tiouracil, verificamos, ao lado de aumento evidente do número de folículos, um menor diâmetro dos mesmos; os folículos não continham coloide e o seu epitélio era cúbico ou prismático. Figuras de mitose foram encontradas em algumas tireóides de ratos que receberam tiouracil, sendo que foi observada uma congestão vascular em todos os casos.

O aspecto histológico das tireóides dos animais testemunhas coincide com a descrição de uma das variantes apresentadas por JUNQUEIRA e MARTINS (1947). Veja-se, por exemplo, a figura 118 do seu «Atlas de Anatomia Microscópica do Rato» que muito se assemelha à nossa fotomicrografia n.o 14.

A histologia das tireóides dos animais que receberam pó de tireóide indica repouso funcional e coincide com as descrições de KOJIMA (1917), de CAMERON e CARMICHAEL (1920) e CORTELL e RANSON (1944).

O quadro histológico das tireóides dos ratos que receberam tiouracil reproduz inteiramente a descrição original dos efeitos da tiouréia na tireóide dos animais, feita por ASTWOOD e col. (1943), e também corresponde à descrição feita por WILLIAMS e col. (1944), que trabalharam com tiouracil. Pelas descrições encontradas na literatura, os efeitos da tiouréia e do tiouracil na tireóide de ratos são superponíveis.

Os nossos achados enquadram-se perfeitamente nas descrições feitas por êsses autores.

A presença de figuras de mitose, encontradas em alguns dos cortes histológicos de tireóides de animais em experiência, concorda com os achados de PASCHKIS e col. (1945).

Todos os animais em estudo foram mantidos num mesmo ambiente, em temperatura mais ou menos constante, evitando-se assim a influência de suas variações bruscas e amplas sobre a resposta da tireóide ao tiouracil. Desta maneira atendemos à recomendação de DEMPSEY e ASTWOOD (1943).

* * *

O exame dos quadros **II** e **III** mostra o papel exercido por diversos fatores na evolução da catarata por galactose.

O quadro **II** refere-se aos ratos usados na fase preliminar desta pesquisa. Os resultados nele apresentados são dispares e servem para salientar a importância de certos fatores, como a idade e a raça dos animais, por exemplo, na evolução do referido processo.

MITCHELL (1936) mostrou a influência da raça dos ratos na evolução da catarata por galactose e YUDKIN e ARNOLD (1936) destacaram a influência da idade nesta evolução. Estas referências já explicam em parte a ocorrência de resultados irregulares que obtivemos nesta fase preliminar.

BELLOWS e ROSNER (1937), usando animais de pesos variáveis e dieta com galactose, admitiram que o aparecimento de lesões no cristalino depende de uma relação entre o peso corpóreo dos animais e a quantidade de galactose administrada. Isto quer dizer que, em igualdade de dietas, os animais de maior peso têm catarata com evolução mais lenta. Pudemos observar este fato em nossas experiências, como é demonstrado no quadro **II**.

O quadro **III** mostra os resultados obtidos na fase final deste trabalho. Os animais usados nesta fase apresentavam homogeneidade quanto à raça, ao peso e à idade. Trabalhando nestas condições mais adequadas, obtivemos resultados bastante claros e com apreciável regularidade, que indicaram o seguinte: a) a administração de pó de tireóide aos ratos, mantidos em dieta com galactose, determinou um início mais precoce das alterações do cristalino e acelerou a evolução da catarata pela galactose, feito o confronto com os animais testemunhas; b) a administração de tiouracil retardou tanto o início quanto o tempo de evolução dessa catarata. A este respeito, cumpre destacar que as diferenças observadas, pelo uso de qualquer das duas drogas, referem-se exclusivamente ao início do aparecimento das lesões do cristalino e ao tempo em que se completa a evolução da catarata por galactose, sem que sejam afetadas as suas características.

Desde que a influência das referidas drogas manifesta-se apenas em função do tempo, consideramos de utilidade afastar, dentro do possível, o fator subjetivo na determinação da fase evolutiva das lesões do cristalino.

Para tanto e a nosso pedido, colegas, que acompanhavam o nosso trabalho, colocavam sob a lâmpada de fenda animais do grupo C, em fases iniciais de lesão do cristalino, sem nos darem qualquer informação. Baseando-nos, então, exclusivamente no aspecto biomicroscópico, identificamos, em todos os casos, a dieta a que estavam submetidos.

* * *

Os cortes histológicos sómente foram feitos em fase adiantada de catarata, circunstância que não permitiu a distinção entre efeitos das drogas, visto que todos os animais, inclusive naturalmente os testemunhas, apresentaram tal comprometimento do cristalino.

Em vista do que já foi comentado, pudemos confirmar o que referem os vários autores, MITCHELL e col. (1935, 1938), YUDKIN e col. (1935, 1936), BANNON e col. (1939, 1945), BELLOWS e col. (1936, 1937, 1938, 1939 e 1941), BOURNE (1937), ECKARDT e JOHNSON (1939), MACRAE (1941), MANDREY (1940), SELLE (1940) e DARBY e DAY (1939, 1940), isto é, que a galactose é uma substância 100% caratogênica para os ratos, nas quantidades usadas, independentemente dos fatores idade, raça e peso corpóreo. Tais fatores influem, apenas, na evolução do processo.

A adição do pó de tireóide à dieta com galactose apressa o aparecimento da catarata e acelera a sua evolução. A administração de tiouracil, de acordo com o que já vimos, retarda tanto o início quanto a sucessão das fases evolutivas da catarata por galactose; todavia, não impede que esta se complete.

* * *

A relação entre glândulas endócrinas e catarata é campo bastante obscuro, exceção feita da relação patente entre diabetes ou hipoparatiroidismo com esta afecção. A generalidade das referências feitas à possível influência de disendocrinias sobre o cristalino, levando-o à catarata, é mal documentada. (BORSELINO, 1933; LA-VAGNA, 1949). Tal fato, em muitas destas referências, freqüentemente pode ser levado a conta da concomitância de lesões, não necessariamente ligadas como causa e efeito. Serve de exemplo a observação clínica de SEDAN (1931), que menciona o aparecimento da

catarata após tireoidectomia em um paciente com hipertireoidismo. Ora, a extirpação cirúrgica das tireóides é bastante frequente; não obstante, a catarata absolutamente não faz parte de suas sequelas. O autor daquele exemplo citado, entretanto, silenciou sobre o possível comprometimento das para-tireóides (tetania), o qual é sabidamente temível quando se pratica a tireoidectomia (HOUSSAY e col. 1946) por ser capaz de provocar catarata. O mesmo se diga em relação a outros trabalhos, como o de VANCEA (1929), no qual são mencionados 2 casos de catarata em paciente com bôcio, pois é sabido que, em muitas regiões, o bôcio é endêmico, apanhando extensas camadas da população, sem que nela exista maior incidência de catarata.

Até o presente, em condições experimentais, sómente se conseguiu produzir catarata, com regularidade, pela remoção do pâncreas ou das paratireóides. No caso de outras glândulas, é ocasional a ocorrência de catarata após a sua extirpação. Assim, SMELSER (1941), em 130 ratos tireoidectomizados, encontrou apenas 2 cristalinos cataratados, em animais diferentes.

Todos êstes fatos parecem mostrar que são imprecisas as relações comumente apontadas entre tireóide e cristalino, estando o problema a merecer estudo mais acurado.

* * *

BUSCHKE (1943), considerando as relações existentes entre os diversos tipos de cataratas experimentais e humanas, classificou-as em 3 grupos: diabético, tetânico e distrófico. Esta divisão foi baseada no aspecto morfológico das cataratas e na presença de outros distúrbios metabólicos correlatos. Este A. incluiu a catarata por galactose no grupo diabético, baseando-se na semelhança que existe entre ela e a catarata por diabétes humana descrita por DUKE-ELDER (1934).

DAY (1936) e DARBY e DAY (1940), determinando a glicemia de ratos portadores de vários tipos de catarata experimental, chegaram à conclusão de que a taxa glicêmica mais elevada foi encontrada nos animais que recebiam galactose. Eles consideraram significativo o fato de que, nestes animais, a par da glicemia mais elevada, as lesões do cristalino apareceram mais precocemente e com maior regularidade do que nos ratos submetidos a outros fatores cataratogênicos.

Segundo BELLOWS e CHINN (1941), a catarata produzida pela galactose em ratos assemelha-se grandemente à do tipo diabético, mas destacam a seguinte distinção entre ambas: a catarata por diabétes é

relacionada com um aumento da taxa de glicose no sangue, a qual é facilmente utilizada pelo organismo; no caso da catarata por galactose, além de ser ainda mais elevado o nível glicêmico, trata-se de um glúcidio que, comumente, não é metabolizado no organismo, nele permanecendo por mais tempo.

BELLOWS e ROSNER (1937) e SASAKI (1938) mostraram que há um aumento de glúcidio no humor aquoso, paralelo ao do sangue, nos animais que receberam galactose e que apresentaram catarata.

Tendo em vista os estudos de FRIEDENWALD (1930 e 1932) e baseando-se na observação de KIRBY e col. (1932 e 1933) de que uma solução pouco concentrada de galactose é tóxica para uma cultura de epitélio do cristalino, MITCHELL (1935) admitiu que o dano produzido pela galactose no referido epitélio decorre de um aumento de sua permeabilidade a diversos ions.

BELLOWS e ROSNER (1938) demonstraram «in vitro» que a galactose determina uma notável diminuição da permeabilidade da cápsula do cristalino. Todavia, esta opinião de BELLOWS e ROSNER, aliás discordante da de MITCHELL, é oposta à de SASAKI (1938), segundo o qual os cristalinos de ratos que receberam galactose apresentam uma aumentada permeabilidade, liberando mais glicose (aumento da tensão osmótica), quando mergulhados em líquido de Ringer-Locke, feita a comparação com cristalinos normais.

Concordam também com BELLOWS, FRIEDWALD (1930) e QUEIROGA (1949).

BELLOWS e CHINN (1941) conseguiram produzir catarata, em poucos minutos, após injeção intravenosa de uma solução hipertônica de galactose.

ALTHAUSEN (1940) observou que, nos indivíduos hipotireoidianos, há uma absorção intestinal mais lenta de glicose e de galactose, bem como uma hiperglicemia, provocada, mais baixa do que em indivíduos normais. Este autor também demonstrou, coerentemente, que a velocidade de absorção daqueles glúcidios pelo intestino

era maior aos hipertireoideus, e que as curvas de hiperglicemia, então obtidas, eram mais elevadas.

* * *

Tudo indica, pois, que nas cataratas por galactose o cristalino é posto diante de duas condições diferentes das habituais. Em primeiro lugar, haveria uma anormalidade de natureza osmótica, por estar o cristalino em contacto com um humor aquoso hipertônico. Em segundo lugar, a se aceitar o que referem certos autores já citados, haveria uma redução na permeabilidade da cápsula do cristalino.

As alterações osmóticas podem repercutir, como já foi demonstrado experimentalmente (BELLOWS e CHINN 1938), na transparência do órgão.

Quanto à presumida redução da permeabilidade da sua cápsula, não parece de menor valor se raciocinarmos que ela condicionaria menor eliminação de catabolitos e consequente acidificação do cristalino. Sabe-se, de um lado, que a estabilidade dos colóides depende do pH do meio. De outro lado, segundo KRAUSE (1934) as proteases alfa e beta, presentes no cristalino, encontrariam um meio mais favorável para cindir as globulinas respectivas, podendo condicionar, assim, alterações proteicas favoráveis à instalação da catarata.

Raciocinando com êstes dados apresentados, dentro de um terreno puramente teórico, aventamos a seguinte hipótese para explicar o mecanismo de produção da cataratta por galactose. A galactose cria condições metabólicas desfavoráveis no cristalino pela redução do teor de glutation nele contido (BELLOWS, 1936; ROSNER, FARMER e BELLOWS, 1938; DE VICENTIIS, 1948). Este fato, aliado à diminuição da permeabilidade de sua cápsula, condiciona retenção de catabolitos e consequente acidificação do meio. Em meio ácido, a protease **Beta** inicia a desintegração protéica, a qual se completa por meio da protease **Alfa**, facilitando a difusão para o exterior e entrada de humor aquoso e mais enzimas proteolíticas. Pelo metabolismo (*cisão*) das proteínas, o pH do meio aumenta por liberação de amônia (desaminação), condição em que os sais orgânicos de cálcio

tornam-se instáveis e tendem a se precipitar. A propósito, convém mencionar a observação de MITCHELL (1935), de que o aumento da taxa de cálcio acompanha a maturação da catarata por galactose em ratos.

E' evidente que esta hipótese é essencialmente teórica, mas ela se fundamenta em diversos achados experimentais, se bem que esparsos.

* * *

Em nosso estudo, observamos que todos os animais, alimentados com dieta contendo 50% de galactose, apresentaram catarata. A evolução desta, entretanto, foi influenciada pela administração concomitante de hormônio tireoidiano ou de tiouracil. O primeiro apresentou o início das alterações do cristalino e acelerou o desenvolvimento do processo; o segundo retardou tanto o início quanto a sua evolução.

O mecanismo pelo qual o hormônio tireoidiano acelera a produção de catarata por galactose não foi esclarecido. Ainda aqui, entretanto, temos de nos valer de hipóteses para tentar a explicação do efeito observado, formulando duas possíveis alternativas: 1) o hormônio tireoidiano favorece um aumento da glicemia (ALTHAUSEN, 1940) e ele aumenta a permeabilidade das membranas semipermeáveis (MEANS, 1945); desta maneira, ele poderá acelerar o processo, sem que atue diretamente como fator cataratogênico; 2) pode acontecer também que, em parte, o hormônio tireoidiano, intensificando o catabolismo protéico com liberação de amônia (MANSFIELD, 1949) no interior do cristalino, acelere a evolução da catarata por galactose, criando condições de precipitação de cálcio.

Um raciocínio, em sentido oposto, poderá ser invocado na tentativa de explicação do retardo no aparecimento e na evolução da catarata por galactose nos ratos que receberam tiouracil. A pronta opacificação do cristalino, quando retirado do globo ocular, dificulta apurarmos o eventual efeito direto da droga.

CONCLUSÕES

- 1) A administração de pó de tireóide a ratos que receberam dieta com galactose, abrevia o aparecimento e a evolução das lesões do cristalino.
- 2) A administração de tiouracil a ratos que receberam dieta com galactose, retarda o aparecimento e a evolução das lesões do cristalino.
- 3) A raça, a idade e o peso dos animais influem na evolução da catarata por galactose nos ratos, confirmando a opinião de vários autores.
- 4) As lesões do cristalino, incipientes, surgiram do terceiro ao quinto dia de dieta com galactose, nos ratos que receberam tireóide em pó.
- 5) As lesões do cristalino, incipientes, surgiram do quinto ao décimo dia nos ratos que receberam tiouracil.
- 6) A fotomicrografia pela R. T. I. é um excelente método para a documentação da evolução das lesões do cristalino.
- 7) A dose de 0,125% de pó de tireóide administrada à dieta dos ratos é compatível com uma sobrevida longa desses animais, agindo bem sobre suas glândulas tireóides.
- 8) A dose de tiouracil a 0,1% na água de beber, age bem sobre as glândulas tireóides desses animais, permitindo uma sobrevida longa.

R E S U M O

O. A estudou o efeito da administração de pó de tireóide e de tiouracil a ratos mantidos em dieta com galactose, com o intuito de verificar a influência daquelas drogas no aparecimento e na evolução da catarata por galactose nesses animais. De suas observações concluiu, entre outras cousas, que: o pó de tireóide abrevia o aparecimento (3.º ao 5.º dia) e a evolução das lesões do cristalino; o tiouracil retarda o aparecimento (5.º ao 10.º dia) e a evolução das lesões do cristalino. Documenta seu trabalho com fotomicrografias obtidas pela retrotransiluminação.

S U M M A R Y

The author studies the effect of giving tyroid powder and tiouracil to rats, which are conserved in diet with galactose, being his intention examine the influence of these remedies at the beginning and during the evolution of the cataract, caused by galactose, in these animals.

He concluded from his observations beyond other facts, that the tyroid powder shortens the beginning (from the 3rd to the 5th day) and the evolution of the injured lens. Tiouracil retards the beginning of cataract (from the 5th to the 10th day), and the evolution of the injuries of the lens.

The work is comproved with photomicrographies, obtained by retrotransilumination.

B I B L I O G R A F I A

- ALTHAUSEN, T. L. — The disturbance of carbohydrate metabolism in hiperthyreoidism. *J. A. M. A.*, 115: 101, 1940.
- ASTWOOD, E. B., SULLIVAN, J., BISSELL, A. and TYSLOWITZ, R. — Action of certain sulfonamides and of thiourea upon the function of the Thyroid gland of the Rat. *Endocrinology*. 32: 210, 1943.
- BÄHR, G. — Studies of the aetiology and pathogenesis of Cataracta Zonularis. *Acta Ophthalmologica*, supp., 11:1, 1936.
- BANNON, S. L., HIGGINBOTTOM, R. M., McCONNELL, J. and KAAN, H. W. — Development of Galactose Cataract in Albino Rat Embryo. *Arch. of Ophthal.* 33:224, 1945.
- BANNON, S. L. and KAAN, H. W. — Normal development of lens in albino rat and the effect of a Diet high in Galactose. *Anat. Rec. (sup.)* 73:59, 1939.
- BELLOWS, J. — Biochemistry of the lens. IX — Influence of Vitamin C and Sulphydrils on the production of Galactose Cataract. *Arch. of Ophth.* 16:762, 1936.
- BELLOWS, J. — Biochemistry of the lens. X — Preparation of glutathione from the crystalline lens. *Arch. Ophth.* 16:1001, 1936.
- BELLOWS, J. G. and ROSNER, L. — Studies on Galactose Cataract. *Am. Journal of Ophth.* 20:1109, 1937.
- BELLOWS, J. G. and ROSNER, L. — Biochemistry of the lens. XI — Effect of Galactose on Permeability of the Capsule of the Lens. *Arch. of Ophth.* 20:80, 1938.
- BELLOWS, J. G. and CHINN, H. — Biochemistry of the lens. XIII — Production of lens opacities by injections of hypertonic solutions. *Arch. of Ophth.* 25:796, 1941.
- BELLOWS, J. G. — Cataract and Anomalies of the lens. *Mosby, St. Louis*, 1944.
- BELLOWS, J. and CHINN, H. — Theories of Cataract. *Arch. of Ophth.* 26:1066, 1941.
- BELLOWS, J. e SHOCH, D. — Alloxan diabetes and the lens. *Am. J. Ophth.* 33:1555, 1950.
- BLOZZI, G. — Augenveränderungen durch Asphyxie. Die experimentelle asphyktische Katarakt. *Arch. f. Ophth.* 133:423, 1935.

- BORSELLINO, A. — La Cataratta endocrinica experimentale. *Archivio di Ottalmologia* 40:57, 1933.
- BOUCHARD & CHARRIN — La cataracte produite par la naphtaline. *Compte Rendu Soc. de Biologie*, 38:614, 1886.
- BOURNE, M. C. — Metabolic factors in Cataract production. *Physiological Review* 17:1, 1937.
- BRUGSCH, apud Bellows — Cataract and anomalies of the lens. *Mosby, St. Louis*, 1944.
- BUSCHKE, A., LÖWENSTEIN, L. e JOEL' W. 1922 apud Bellows — Cataracts and Anomalies of the lens. *Mosby, St. Louis*, 1944.
- BUSCHKE, W. — Classification of Experimental Cataracts in the Rat. *Arch. Ophth.* 30:735, 1943.
- BUSCHKE, W. — Dystrophic Cataracts and their relation to the other "Metabolic Cataracts". *Arch. Ophth.* 30 : 751-1943.
- CAMERON, A. T. and CARMICHAEL, J. — The comparative effects of Thyroid and Iodide feeding on growth in white Rats and in Rabbits. *J. Biol. Chem.*, 55:69, 1920.
- CORTELL, R. and RAWSON, R. W. — The Effect of Thyroxin on the Response of the Thyroid gland to thyrotropic hormone. *Endocrinology* 35:488, 1944.
- DARBY, W. J. and DAY, P. L. — Xylose as a cataractogenic agent. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 41:507, 1939.
- DARBY, W. J. & DAY, P. L. — Blood sugar levels in rats receiving the Cataractous sugars Galactose and Xylose. *J. Biol. Chem.*, 133:503' 1940.
- DAY, P. L., LANGSTON and O'BRIEN, C. S. — Cataract and other ocular changes in vitamin G — deficiency. *Am. J. Ophth. vol.*, 14:1005, 1931.
- DAY, P. L. — discuss of Yudkin — Ocular disturbances produced in Experimental Animals by Dietary Changes. *J. A. M. A.* 101:925, 1933.
- DAY, P. L. — Blood Sugar in rats rendered cataratous by Dietary procedures. *Journal of Nutrition*, 12:395, 1936.
- DEMPSEY, E. W. and ASTWOOD, E. B. — Determination of the rate of thyroid hormone secretion at various environmental temperatures. *Endocrinology*, 32:509, 1943.
- DE VICENTIIS, M. — Attività ossidativa del cristalino umano catarattoso in presenza di amino-acidi. *Rass. Ital. d'Ottal.* 17:247, 1948.
- DODGE, W. M. — Histopathologic characteristics of nutritional cataract in white Rat. *Arch. of Ophth.* 14:922, 1935.

- DUKE-ELDER, W. S. — Rec. Advances in Ophthalmology pag. 336, Churchill, London, 1934.
- DUKE-ELDER, W. S. — Text Book of Ophthalmology, vol. III, Mosby St. Louis, 1945.
- DURIG, A. — 1901, apud Bellows — Cataract and anomalies of the lens. Mosby St. Louis, 1944.
- EBERS — apud Bellows — Cataract and anomalies of the lens. Mosby St. Louis, 1944.
- ECKARDT, R. E. and JOHNSON, L. V. — Nutritional cataract and relation of galactose to appearance of senile suture line in rats. Arch. of Ophth. 21:315, 1939.
- ERDHEIM, J. — 1906, apud Bellows — Arch. Ophth. 30:751, 1943.
- FARINA, — Contributo allo studio delle alterazioni prodotte dalla inanazione nei principali tessuti oculari con particolare riguardo al cristallino. Lettura Oftal. 4:579, 1927.
- FERRARO, A. and ROIZIN, L. — Ocular involvement in Rats on diets deficient in Amino Acid. Arch. of Ophth. 38:331, 1947.
- FRIEDENWALD, J. S. — Permeability of the lens capsule with special reference to the etiology of senile cataract. Arch. of Ophth. 4:182, 1930.
- FRIEDENWALD, J. S. — The permeability of the lens capsule to water, dextrose and other sugars. Arch. of Ophth. 4:350, 1930.
- FRIEDENWALD, J. S. — Cellular permeability in relation to ophthalmology. Arch. of Ophth. 8:443, 1932.
- GIFFORD, S. and LEBENSOHN, J. apud Lebensohn, J. — Radiational Cataract. Am. J. Ophth. 15:953, 1932.
- GIFFORD, S. and BELLows, J. — Histologic changes in the lens produced by galactose. Arch. of Ophth. 21:346, 1939.
- HESS, C. — 1887, apud Bellows — Cataracts and Anomalies of the lens. Mosby St. Louis, 1944.
- HESS, C. — 1888, apud Bellows — Cataracts and Anomalies of the lens. Mosby St. Louis, 1944.
- HOUSSAY, B., LEWIS, J., ORIAS, O., HUG, E., MENENDEZ, E. e FOGLIA, V. — Fisiologia Humana. El Ateneo, Buenos Aires, 1946.
- HUGHES, A. M. — Cretinism in Rats induced by Thiouracil. Endocrinology 34:69, 1944.

- JONES, S. C., DELFS, E., FOOTE E. C. — The effect of thiouracil hypothyroidism on reproduction in the rat. *Endocrinology* 38:337, 1946.
- JUNQUEIRA, L. C. e MARTINS, E. — *Atlas de Anatomia Microscopica do Rato*. Ed. Ed. Universidade de São Paulo, S. Paulo, 1947.
- KIRBY, D., WIENER, R. vE. and ESTEY, K. — A study of the Relation of Disturbances of Carbohydrate Metabolism to Cataract. *Tr. Am. Acad. Ophth.* 37:142, 1932.
- KIRBY, D., ESTEY, K. and WIENER, R. vE — Effect of changes in medium on cultures of lens Epithelium. *Arch. Ophth.* 10:37, 1933 (Study IV).
- KOJIMA, M. — Studies on the endocrine glands. III — The effects on Thyroid and Parathyroid of the Rat of administering thyroid extract and certain other alkaloids and salts. *Quartely Journal of Experimental Physiology* 11:339, 1917.
- KRAUSE, A. C. — The Chemistry of the lens. IV — The Nature of the Lenticular Proteins. *Am. J. Ophth.* 17:502, 1934.
- KUDO, T. — Studies on the effects of Thirst. I — Effects of thirst on the weights of the various organs and systems of adult albino rats. *Am. J. Anat.* 28:399, 1921.
- LARSON, R. A., KEATING, R. F., PEACOCK, W., RAWSON, R. W. — A comparison of the effect of thiouracil and of injected thyrotropic hormone on the collection of radioactive iodine and the anatomic changes induced in the thyroid of the chick. *Endocrinology* 36:149, 1945.
- LAVAGNA, M. — La valeur de la medicina experimentale dans la pathogenie et la therapeutique medicale des cataractes. Com. ao LV.o Congresso da Sociedade Francesa de Oftalmologia, Paris, 21-25 de Maio de 1948. *Arch. Ophth. Paris*, 9:59, 1949.
- MAC RAE, R. — Cataractous lens of the albino rat, stained for presence of Fat. *Anat. Rec.* (sup) 79:74, 1941.
- MACKENZIE, C. G. e MACKENZIE, J. B. — Effect of Sulfonamides and Thiouréas on the Thyroid Gland and Basal Metabolism. *Endocrinology* 32:185, 1943.
- MANDREY, J. L. — Development of cataract in the embrionic lens of the Albino rat. *Anat. Record* (sup) 76:92, 1940.
- MEANS, J. H. — *The thyroid and its diseases*. Lippincott, Philadelphia, Montreal, London, 1945.

- MITCHELL, H. S. — Cataract in Rats Fed on Galactose. Proceedings of the Society Exper. Biology and Medicine 32:971, 1935.
- MITCHELL, H. S. and DODGE, W. M. — Cataracts in Rats fed on high Lactose rations. Journal of Nutrition 9:37, 1935.
- MITCHELL, H. S. — Susceptibility of different strains of rats nutritional cataract. Journal of Nutrition 12:447, 1936.
- MITCHELL, H. S. and COOK, G. M. — Galactose cataract in rats. Factors influencing progressive and regressive changes. Arch. of Ophth. 19:22, 1938.
- MITCHELL, H. S. and COOK, G. M. and HENDERSON, M. — Anticataractogenic action of certain nitrogenous factors. Arch. of Ophth. 24:990, 1940.
- MOURA CAMPOS, F. — Comunicação verbal.
- O'BRIEN, C. S. — Discussion of Yudkin, A. M. — Ocular disturbances produced in experimental animals by dietary changes. J. A. M. A. 101:925, 1933.
- PASCHKIS, K. E., CANTAROW, A. E., RAKOFF, A. E. and ROTHENBERG, M. S. — Mitosis stimulation in the Thyroid Gland induced by Thiouracil. Endocrinology 37:133, 1945.
- PATTERSON, J. W. — Course of diabetes and development of cataracts after injecting dehydroascorbic acid and related substances. American Journal Physiology 165:61, 1951.
- QUEIROGA, Permeabilidade da capsula do cristalino. Tese. Docencia-Livre. Fac. Nacional de Medicina da Univ. do Brasil, 1949.
- REZENDE, C. and MOURA CAMPOS, F. — Catarata por deficiência de proteína. Revista de Oftalmologia de S. Paulo 3:123, 1941.
- REZENDE, C. & SILVA, A. G. — Adaptação da lampada de Gullstrand para exame do "fundus" e das vantagens da aplicação da fenda horizontal. Com. V Cong. Brasil. Oftalm. Bahia, 1946.
- ROSNER, L., FARMER, C. J., BELLows, J. — Biochemistry of the lens. XII — Studies on Glutathione in crystalline lens. Arch. of Ophth. 20:417, 1938.
- SASAKI, T. — Untersuchungen der Linse, des Blutes und des Kammerwassers von Ratten bei Galaktoseverfütterung. I — Mitteilung. Klinische Beobachtungen bei der Galaktosekatarakt. Arch. f. Ophth. 138:351, 1938.

- SASAKI, T. — Untersuchungen der Linsen, des Blutes und des Kammerwassers von Ratten bei Galaktoseverfütterung. II-Mitteilung. Ueber der Lisenkapsel-permeabilität und über den Zuckergehalt von Blute, Kammerwasser und Linse bei der Galaktose Kataract. Arch. f. Ophth. 138:365, 1938.
- SASAKI, T. — Untersuchungen der Linsen, des Blutes und des Kammerwassers von Ratten bei Galaktoseverfütterung. III-Mitteilung. Über die Fähigkeit der Galaktose-Kataraktlinse das Vitamin C der Nährflüssigkeit von der Oxydation zu schützen. Arch. f. Ophth. 138:380, 1938.
- SEDAN, J. — Cataracte bilaterale, survenue après thyroidectomie d'une basse-dōwienne. Annales d'Oculistique 168:570, 1931.
- SELLÉ, RAYMOND, M. — Failure of Galactose Given Subcutaneously to Produce Cataract in Rats. Arch. Ophth. 23:369, 1940.
- SILVA, A. G. — Fotomicrografia pela R. T. I. Arq. Bras. Oftal. 14:1, 1951.
- SMELSER, G. K. — An attempt to produce Dinitrofenol cataracts in Hypothyroid rats. Am. J. Ophth. 24:680, 1941.
- SMITH, apud Bellows — Cataract and anomalies of the lens. Mosby St. Louis, 1944.
- VANCEA, M. — Le rôle des glandes endocrines dans la pathogenie de la cataracte. Ann. d'Oculistique 166:330, 1929.
- VOGTT, A. 1930, apud Bellows — Cataracts and Anomalies of the lens. Mosby St. Louis, 1944.
- WILLIAMS, R. H., WEINGLASS, A. R., BISSELL, G. W. and PETERS, J. B. — Anatomical effects of Thiouracil. Endocrinology 34:317, 1944.
- YUDKIN, A. M. — Ocular disturbances produced in experimental animals by dietary changes. J. A. M. A. 101:921, 1933.
- YUDKIN, A. M. and ARNOLD, C. H. — Cataracts produced in Albino Rats on a ration containing a High proportion of lactose or galactose. Arch. of Ophth. 14:960, 1935.
- YUDKIN, A. M. and ARNOLD, C. H. — Cataract Formation in Rats Fed on a Diet Containing Galactose. Proc. Soc. Exp. Biol. and Medicine, 32:836, 1935.
- YUDKIN, A. M. and HARRIET, A., GEER, PH. D. — An investigation of experimental cataracts in the Albino Rat: clinical implications. Arch. of Ophth. 23:28, 1940.