



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

**Associação entre aumento da pressão intraocular e
corticoterapia inalatória em asmáticos**

Claudia Luana Oliveira Barbosa

Salvador (Bahia)
Novembro, 2015

FICHA CATALOGRÁFICA
SIB/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira

Barbosa, Claudia Luana Oliveira

B238 Associação entre aumento da pressão intraocular e corticoterapia inalatória em asmáticos / Claudia Luana Oliveira Barbosa. Salvador: CLO Barbosa, 2015.

viii, 33 fls. [fig., quadros]

Professor orientador: José Tavares-Neto.

Monografia como exigência parcial e obrigatória para Conclusão de Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA).

1. Pressão intraocular. 2. Corticosteroides. 3. Asma. I. Tavares-Neto, José.
II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU – 617.7-007.681



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Associação entre aumento da pressão intraocular e corticoterapia inalatória em asmáticos

Claudia Luna Oliveira Barbosa

Professor orientador: José Tavares-Neto⁽¹⁾

Monografia do Componente Curricular MED-B60/2015.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Novembro, 2015

⁽¹⁾ Monografia teve Projeto original e condução do mesmo sob a orientação do Prof. Álvaro Cruz/DEPMD-FMB-UFBA, mas com a desistência desse Professor orientador, a coordenação de MED-B60 (Monografia IV) *ad referendum* do plenário do Núcleo de Formação Científica (NFC) da FMB-UFBA, em 2 de abril de 2014, deliberou assumir a orientação desta Monografia

Monografia: Associação entre aumento da pressão intraocular e corticoterapia inalatória em asmáticos, de Claudia Luana Oliveira Barbosa.

Professor orientador: José Tavares-Neto⁽²⁾

COMISSÃO REVISORA:

- **José Tavares-Neto⁽³⁾** (Presidente, Professor orientador), Professor do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB) da Universidade Federal da Bahia (UFBA).
- **Paulo Afonso Batista Santos** (Avaliador *ad hoc*) Professor do Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas (DCEEC) da FMB-UFBA.
- **Eduardo Ferrari Marback**, Professor do Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas (DCEEC) da FMB-UFBA.
- **Lara de Araújo Torreão**, Professora do Departamento de Pediatria (DPED) da FMB-UFBA.
- **Silvana Neves Ferraz de Assunção**, Doutoranda do Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde (PPgMS) da FMB-UFBA.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no IX Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ____ de _____ de 2015.

⁽²⁾ Monografia teve Projeto original e condução do mesmo sob a orientação do Prof. Álvaro Cruz/DEPMD-FMB-UFBA, mas com a desistência desse Professor orientador, a coordenação de MED-B60 (Monografia IV) *ad referendum* do plenário do Núcleo de Formação Científica (NFC) da FMB-UFBA, em 2 de abril de 2014, deliberou assumir a orientação desta Monografia

“O que ninguém nunca viu, nem ouviu e o que jamais alguém pensou que podia acontecer, foi isso o que Deus preparou para aqueles que o amam.” I Coríntios 2.9

À minha amada avó Neuza Barbosa (*in memoriam*)

EQUIPE

- Claudia Luana Oliveira Barbosa, graduanda do curso de medicina da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: c.luanabarbosa@gmail.com; e
- Mateus Medeiros, graduando do curso de medicina da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
➤ Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

FONTE DE FINANCIAMENTO

1. Recursos próprios.

AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, Doutor **José Tavares-Neto**, pela sensibilidade, disponibilidade, presença constante, importantes e essenciais orientações acadêmicas e pela contribuição à minha vida profissional de futura médica.
- ◆ Ao professor Paulo Afonso pelas correções, sugestões, disponibilidade e atenção comigo, contribuindo de forma essencial para esta monografia.
- ◆ Ao professor Eduardo Marback pela contribuição com as correções pertinentes para a melhoria da minha monografia.
- ◆ A professora Lara Torreão pelas correções relevantes da minha monografia.
- ◆ Ao acadêmico e amigo Mateus Medeiros pela atenção e disponibilidade em me ajudar na construção desta monografia.
- ◆ Ao meu amado Marcos, pela compreensão, e atenção em todos os momentos diretamente relacionados à construção desta Monografia.

SUMÁRIO

ÍNDICE DE FIGURA E QUADROS	2
I. RESUMO	3
II. OBJETIVO	4
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	5
IV. METODOLOGIA	12
V. RESULTADOS	14
VI. DISCUSSÃO	19
VII. CONCLUSÕES	21
VIII. SUMMARY	22
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23
X. ANEXOS	25

ÍNDICE DE FIGURA E QUADROS

FIGURA

Figura 1. Processo de seleção dos artigos.	13
--	-----------

QUADROS

QUADRO I. Aspectos farmacológicos e farmacocinéticos dos Corticoides inalatórios.	7
QUADRO II. Efeitos adversos dos corticoides inalatórios.	8
QUADRO 1. Artigos pré-selecionados para esta revisão.	13
QUADRO 2. Artigos definitivos selecionados para a revisão.	14

I. RESUMO

Os corticoides inalatórios são os medicamentos de primeira escolha para o tratamento da asma, devido à sua ação anti-inflamatória e eficácia no controle da doença, cujo principal processo patogênico é a inflamação. Os efeitos adversos dos corticoides inalatórios podem ser sistêmicos ou localizados. A literatura tem sugerido associação entre a corticoterapia sistêmica/inalatória e a predisposição ao quadro de hipertensão ocular ou ao desenvolvimento de glaucoma secundário ao uso de corticosteroide. O glaucoma é uma das principais causas cegueira irreversível no mundo e, portanto, é relevante a pesquisa dos desfechos dessa associação. **Objetivo:** descrever a associação entre glaucoma e corticoterapia inalatória em portadores de asma. **Metodologia:** essa revisão sistemática definiu como base de dados os artigos publicados no PubMed, SCIELO, LILACS e Periódicos Capes, por meio das palavras chaves “asthma”, “glaucoma”, “inhaled corticosteroids”, “fluticasone” e “human”. Alguns critérios de inclusão são o uso de corticoide inalatório e/ou nasal durante o tempo mínimo de 2 meses e avaliação oftalmológica direcionada ao aumento de pressão intraocular, com exame clínico e exames oftalmológicos, pelo menos medida da pressão intraocular da espessura corneana. **Resultados.** após a leitura de todos os 72 artigos pré-selecionados, só 5 estudos preencheram os critérios de inclusão. As características gerais dos pacientes estudados foram bastante variadas (*e.g.*, crianças, adultos e idosos); bem como os tipos de corticoides inalatórios utilizados (*e.g.*, dipropionato de beclametasona, budesonida, triamcinolona, propionato de fluticasona e mometasona). Nos estudos foram avaliados um total de 5.307 pacientes. **Conclusão:** apesar da limitação deste estudo, devida ao reduzido número de artigos selecionados e a heterogeneidade metodológica dos mesmos, a análise dos cinco estudos mostra que, independente da dosagem e do tipo de corticoide inalatório utilizado, a pressão intraocular não apresentou variação suficiente para desencadear hipertensão intraocular ou o glaucoma de ângulo aberto secundário ao uso de corticosteroide.

Palavras chaves: 1. Pressão intraocular; 2. Cortiosteroides; 3. Asma.

II. OBJETIVO

Rever na literatura se há em portadores de asma associação entre aumento da pressão intraocular, desencadeando glaucoma de ângulo aberto e o uso de corticoterapia inalatória.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A asma é uma doença caracterizada pela obstrução das vias respiratórias, resultante da hiperresponsividade das vias aéreas inferiores, levando à limitação ao fluxo aéreo, podendo evoluir de forma variável, sendo reversível espontaneamente ou em resposta ao tratamento (REF.). Como doença crônica, se manifesta clinicamente por episódios recorrentes de sibilância, e 13,7% dos pacientes têm dispneia, tosse e aperto no peito (Busse & Lemanske; 2001; Pearce et al., 2007).

Segundo os dados apresentados pela IV Diretrizes Brasileiras para o manejo da asma, do ano de 2006 (SBP, 2006), anualmente ocorrem em média cerca de 350.000 internações por asma no Brasil, constituindo-se na quarta causa de hospitalizações pelo Sistema Único de Saúde (SUS), e a terceira causa entre crianças e adultos jovens. No ano de 2005, os custos do SUS com internações por asma foram de 96 milhões de reais, o que correspondeu a 1,4% do gasto total anual com todas as doenças. Embora existam indícios do aumento da incidência da asma nos países em desenvolvimento, no Brasil o número de casos novos por ano parece estar estável. Dados de 2005 do Ministério da Saúde mostram que as hospitalizações por asma corresponderam a 18,7%, entre aquelas por causas respiratórias, e a 2,6% de todas as internações no período, também com algum decréscimo em relação às décadas anteriores (SBP, 2006).

Em todo o mundo, a asma afeta pessoas de todos os grupos raciais e grupos étnicos, desde a infância até a velhice. Embora a predisposição genética seja claramente evidente, a interação genética-ambiente, provavelmente explica a maior parte da variação internacional nas taxas de incidência e de prevalência de alergia e asma. Fatores ambientais, como infecções e exposição a endotoxinas, podem ser protetores ou atuarem como fatores associados ao risco, dependendo em parte do tempo de exposição, na infância (Busse & Lemanske; 2001; Subbarao et al., 2009).

A asma possui grande espectro clínico e, portanto, compreende fenótipos heterogêneos que diferem na apresentação, etiologia e fisiopatologia. Os fatores associados ao risco para cada fenótipo reconhecido da asma incluem os fatores de interação ambiental e genético (Subbarao et al., 2009); e a patogenia é caracterizada por infiltração inflamatória da mucosa das vias

respiratórias por eosinófilos, linfócitos T ativados e mastócitos, em resposta a algum estímulo desencadeante. Observa-se ainda epitélio muito friável ou descamado, com aumento das quantidades de células epiteliais no lúmen. É comum, nesta situação patológica as paredes das vias aéreas se apresentarem espessadas e edemaciadas, facilitando a obstrução do lúmen por tampão de muco produzido pelas células caliciformes e proteínas plasmáticas provenientes dos vasos brônquicos, que se tornam permeáveis. Como consequência desse processo inflamatório crônico, é possível observar ao longo do tempo, locais de fibrose subepitelial, devido a deposição de colágeno tipos II e V. Além disso, anormalidades na reatividade da musculatura lisa das vias respiratórias levam a lesão epitelial que contribui para a hiper-reatividade das vias respiratórias e hipersecreção de muco (Barnes, 2013).

Entre os anos de 1970 e 1980, nos Estados Unidos (USA) houve acentuado aumento das exacerbações asmáticas graves e da taxa de mortalidade; contudo, apesar da persistente alta prevalência da doença, os dados mais recentes indicam melhores resultados, com menos hospitalizações anuais para ataques de asma. Entre as possíveis explicações para essas tendências favoráveis (ou mais difundidas) estão a prevenção pelo uso de corticoides inalatórios; e a introdução, nos últimos dez a quinze anos, de novos medicamentos altamente eficazes e formulações melhoradas para o tratamento de asma (Busse & Lemanske; 2001).

Por meio desse manejo clínico e devido a sua ação anti-inflamatória, os corticoides inalatórios passaram a ser os mais eficazes controladores da asma, quando usados por uma via de administração mais direcionada, com o objetivo de combater o processo patogênico da doença. Sua utilização na fase inicial da doença beneficia o tratamento da asma. Pode ser associado a um β_2 -adrenérgico, cujo objetivo é relaxar as células musculares lisas e inibir algumas células inflamatórias como os mastócitos (Chong Neto et al., 2010).

A análise de espécimes obtidos pela biópsia de pulmão de pacientes com asma, em tratamento prolongado com corticosteroides inalados, mostraram diminuição nas anormalidades histológicas que são típicos da doença. As mudanças incluem menos mastócitos, eosinófilos, linfócitos T e células dendríticas na mucosa e submucosa (Busse & Lemanske; 2001).

Os corticoides inalatórios são os medicamentos de primeira escolha para o tratamento da asma. O seu mecanismo de ação está intimamente relacionado ao bloqueio da transcrição de determinados genes, que quando ativos, são responsáveis por codificar proteínas pró-inflamatórias, como citocinas, quimiocinas, a inibição de proteínas ativadoras (NFκB e AP-1). Além disso, outro mecanismo relevante é o recrutamento da histona-desacetilase-2, responsável por reverter a acetilação da histona associada a transcrição genética do complexo de genes inflamatórios. Os corticoides também ativam genes anti-inflamatórios, entre os quais os genes da proteinoquinase-fosfatase-1 ativada por mitógeno (MAP), aumentando a expressão dos receptores β₂-adrenérgicos, propiciando a melhor resposta para essa classe de medicamento (Barnes et al., 2013).

A análise da farmacocinética e farmacodinâmica desses fármacos (**Quadro I**), mostra que a absorção sistêmica e a biodisponibilidade de um corticoide inalatório (CI) se dá pela absorção direta na mucosa nasal ou pela absorção oral do material deglutido. Os componentes com maior lipofilicidade são absorvidos mais rapidamente e mantidos por maior tempo no tecido nasal, com consequente maior exposição ao receptor de glicocorticoide. Parte da droga administrada no nariz será rapidamente deglutida e disponibilizada para absorção no trato gastrointestinal. Grande quantidade será metabolizada pelo efeito de primeira passagem no fígado, porém isto não ocorre com a droga absorvida no tecido nasal, e parte vai para circulação sistêmica. Dos medicamentos mais antigos, como beclometasona, triancinolona e budesonida, cerca de um terço a metade da dose administrada atingirá a circulação sistêmica. Os mais recentes são mais lipofílicos e eliminados rapidamente pela primeira passagem no fígado, contribuindo para a baixa absorção sistêmica (Chong Neto et al., 2010).

Os efeitos adversos dos corticoides inalatórios podem ser sistêmicos ou localizados (5% a 10% dos pacientes) (**Quadro II**). Outros efeitos colaterais e adversos ainda carecem de estudos mais aprimorados; alguns relatos de casos têm sugerido associação entre a utilização de corticoterapia sistêmica, inalatória e/ou nasal e a predisposição ao quadro de hipertensão ocular e ao desenvolvimento de glaucoma, mais especificamente glaucoma primário de ângulo aberto.

QUADRO I. Aspectos farmacológicos e farmacocinéticos dos corticoides inalatórios.

Medicamento	Formulação	Idade (anos) indicada para início do uso	Meia vida	Potência	Inativação na 1ª passagem pelo fígado	Potência Sistêmica
Propionato de fluticasona	DPI ^(a) ; Aerosol; MDI ^(b)	>4	Longa	Elevada	Extensa	Elevada
Furoato de mometasona	DPI ^(a)	>4	Intermediária à longa	Elevada	Extensa	Elevada
Beclometasona	DPI ^(a) ; Aerosol	>5	Intermediária	Baixa à intermediária	Intermediária	Intermediária
Budesonida	DPI ^(a)	>6	Curta	Baixa	Elevada	Baixa
Triancinolona	MDI ^(b)	>6	Curta	Baixa	Intermediária/alta	Baixa
Ciclesonida	MDI ^(b) ; Aerosol	>12	Longa	Elevada	Extensa	Elevada

^(a)DPI – pó seco; ^(b)MDI – Inalador pressurizado dosimetrado. Fonte: Chong Neto et al., 2010; Ernst & Suissa; 2012.

QUADRO II. Efeitos adversos dos corticoides inalatórios.

Efeitos gerais
<ul style="list-style-type: none"> • Candidíase oral • Disfonia • Epistaxe • Ressecamento e atrofia da mucosa nasal
Relacionado ao uso de Propionato de fluticasona
<ul style="list-style-type: none"> • Pneumonia • Reativação de Tuberculose

Fonte: Chong Neto et al., 2010; Ernst & Suissa; 2012.

O glaucoma é uma das principais causas de cegueira irreversível no mundo (Ernst & Suissa; 2012), e a compreensão como doença multifatorial representou enorme revolução científica no campo da Oftalmologia (Serna-Ojeda, et al., 2014). Enquanto a neuropatia óptica crônica, degenerativa, pode ser distinta das demais a partir de análise do aspecto característico do nervo óptico, no glaucoma o anel neuroretiniano torna-se progressivamente mais fino, assim ampliando a escavação do nervo óptico. A causa é a perda de axônios de células da camada ganglionar da retina, juntamente com as células da glia e vasculatura, e o anel neuroretiniano remanescente mantém a cor rosa normal. Em outras neuropatias ópticas, o tecido perde essa cor rósea e a escavação não se desenvolve (Kwon et al., 2009).

Pacientes com glaucoma habitualmente perdem a visão periférica e, casos não tratados, podem desenvolver progressivamente a perda de toda a visão. (Kwon et al., 2009).

O humor aquoso produzido pelo corpo ciliar, circula ao longo da câmara anterior e é drenado por meio da malha trabecular através do ângulo iridocorneal, que é o ângulo formado pela íris e pela córnea. O glaucoma é classificado pelo aspecto deste ângulo iridocorneal, como de ângulo aberto, de ângulo fechado, ou em categorias de desenvolvimento (divididas em primária ou secundária). O tipo de glaucoma relacionado ao uso de corticosteroide é o glaucoma secundário ao uso de corticosteroide, também chamado de glaucoma corticogênico. (Kwon et al. 2009; Guedes et al., 2013).

Não obstante, a hipertensão ocular tem sido reconhecida como o mais relevante fator de risco ao desenvolvimento de glaucoma de ângulo aberto. A definição padrão da hipertensão ocular é o aumento da PIO (pressão intraocular) superior a dois desvios padrão acima de 21 mmHg (média=16 mmHg, faixa normal 10 a 21 mmHg), na ausência de lesão do nervo óptico ou perda do campo visual. Da mesma forma, a córnea central fina também tem sido demonstrada como forte preditivo no estudo da hipertensão ocular e no glaucoma (Alsaadi et al., 2012).

A capacidade de glicocorticóides para induzir hipertensão ocular ou glaucoma corticogênico é dependente da resposta individual, da potência do glicocorticóide, da via de administração, e da duração do tratamento. Levando-se em consideração a genética, as pessoas

podem ser divididas em uma minoria, chamada "respondedores a esteróides," que apresentam essa resposta em qualquer forma, leve ou grave, e uma maioria, em que longos períodos de tratamento de corticosteroide não apresentam efeito sobre a pressão intraocular. (Mitchell et al., 2010; Guedes et al., 2013).

O substrato genético da maioria dos tipos de glaucoma é complexo, alguns com características hereditárias decorrentes de mutação em certos genes - como no *GLC1A*, que está associado ao desenvolvimento do glaucoma juvenil, podendo estar relacionado com a resposta corticogênica e, até mesmo, com o processo glaucomatoso (Guedes et al., 2013).

Etiologicamente, há um consenso de que o glaucoma corticogênico decorre do aumento trabecular da resistência ao escoamento do humor aquoso, mas a fisiopatologia de como isso ocorre ainda não é conhecida (Guedes et al., 2013).

Esse aumento na resistência a drenagem traecular se dá por 3 mecanismos: induzir alterações física e mecânica na microestrutura da malha trabecular; por aumento na deposição de substâncias na malha trabecular, levando a diminuição da facilidade de drenagem; e inibir as proteases da rede trabecular e a fagocitose de células endoteliais causando uma diminuição na quebra de substâncias da malha trabecular (Jones & Rhee; 2006).

A avaliação oftalmológica para a determinação da pressão intra ocular (PIO) e a análise mais específica das estruturas que envolvem o desenvolvimento do glaucoma é essencial. A avaliação da espessura corneana central (ECC) é indicador relevante, pois é sensível para vasta gama de distúrbios que afetam o segmento anterior e a córnea, incluindo glaucoma. A introdução de medição sem contato da PIO e ECC resultou em ampla atenção a esses parâmetros em muitas clínicas de Oftalmologia. No entanto, os dispositivos de contato (Tonômetro de aplanção Goldmann, GAT, e paquímetria ultrassônica, USP) ainda são os métodos preferidos para a medição da pressão intra-ocular e ECC, pois são considerados o padrão-ouro de avaliação, ainda que a anestesia tópica seja necessária e a medição em crianças seja um desafio. (Alsaadi et al., 2012).

Por isso, a análise da literatura para avaliar a associação entre o aumento da pressão intraocular e o uso de corticoterapia inalatória por asmáticos é importante, pois permite avaliar os possíveis riscos de desencadeamento de uma das principais causas de perda irreversível da visão, o glaucoma.

IV. METODOLOGIA

V.1. FONTES DE DADOS

Proposta revisão sistemática tendo como base de dados os artigos publicados no PubMed³, SCIELO⁴, Periódicos CAPES⁵ e LILACS⁶, dos últimos 20 anos (de 1995 a 2015).

V.2. SELEÇÃO DOS ARTIGOS

A última busca ocorreu no dia 28 de março de 2015, por meio das seguintes palavras chaves, de acordo com o MeSH (*Medical Subject Headings*) e delimitadores booleanos:

- asthma AND
- glaucoma AND
- corticosteroids OR
- fluticasone AND
- human

Também foi utilizada a seguinte estratégia de busca, especialmente na base de dados dos PubMed:

```
((glaucoma) OR ((intra ocular) AND ((pressure) OR (tension))) AND ((asthma) OR (fluticasone) OR (inhaled corticosteroids)) NOT ((cataracts) OR (pneumonia) OR (adrenal) OR (fibrosis) OR (glycemic) OR (mortality) OR (conjunctival) OR (beta blocker) OR ((anticholinergic) OR (antimuscarinic) OR (bronchodilators)) OR ((cannabis) OR (marihuana)))
```

³ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

⁴ <http://www.scielo.org/php/index.php>

⁵ http://www-periodicos-capes-gov-br.ez10.periodicos.capes.gov.br/index.php?option=com_phome

⁶ <http://lilacs.bvsalud.org/>

V.3 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DOS ARTIGOS

INCLUSÃO

1. Artigos com avaliação direta do paciente;
2. Publicações escritas nas línguas portuguesa, inglesa ou espanhola;
3. Uso de corticoide inalatório e nasal durante o tempo mínimo de 2 meses;
4. Avaliação oftalmológica direcionada ao aumento da pressão intraocular, com exame clínico e exames oftalmológicos, pelo menos medida da pressão intraocular e da espessura corneana.

EXCLUSÃO

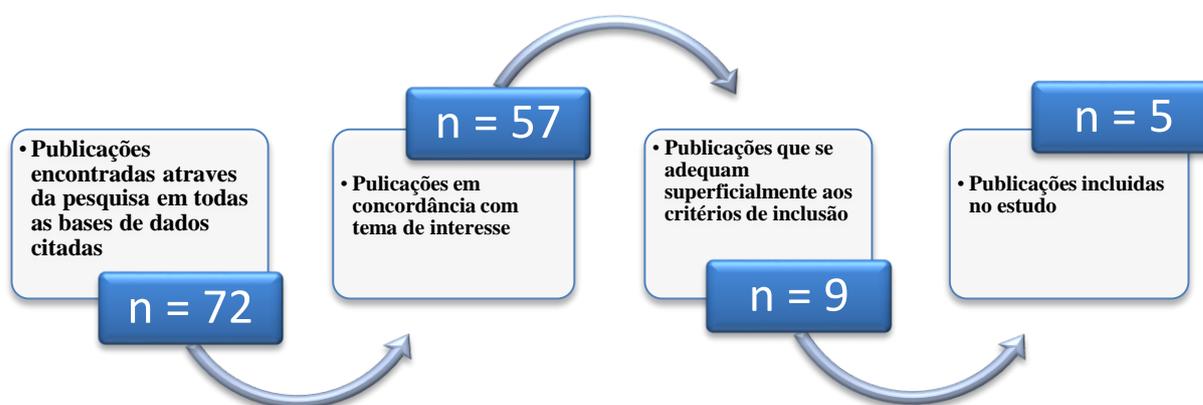
1. Artigos de revisão;
2. Uso de corticoide inalatório e nasal em paciente com diagnóstico de rinite alérgica;
3. Estudos dos quais foram incluídos pacientes com diagnóstico prévio de glaucoma, ou de outras condições que aumentem a pressão intraocular;
4. Estudos com pacientes em uso de corticoterapia sistêmica, por qualquer morbidade.

Esses critérios de seleção foram revistos sucessivamente pelo título, resumo do artigo e pela leitura do trabalho completo, e selecionados só aqueles artigos que preenchessem os critérios de inclusão.

V. RESULTADOS

Nas bases de dados SCIELO e LILICS só foi encontrado um artigo em cada base. Pelo PubMed foram encontrados 70 artigos, os quais também tinham registrado nos Periódicos CAPES (ANEXO I). A **Figura 1**, mostra que dos 72 artigos pré-selecionados só nove observaram os critérios de inclusão, em uma análise superficial (**Quadro 1**), mas só cinco do total, após releitura, observaram, na integralidade os critérios de inclusão (**Quadro 2**).

FIGURA 1. Processo de seleção dos artigos.



QUADRO 1. Artigos pré-selecionados para esta revisão.

Autores (ano)	Tipo de estudo	Corticoide	Crítérios de inclusão	Crítérios de exclusão	Desfecho
Sandy et al. (1995)	relato de caso	dipropionato de beclametasona	uso de corticoide inalatório; avaliação oftalmológica; e diagnóstico de asma	outras co-morbidades: rinite alérgica	excluído
Garbe et al. (1997)	caso-controle	propionato de fluticasona	uso de corticoide	diagnóstico prévio de glaucoma	excluído
Mitchell et al. (1999)	caso-controle	dipropionato de beclometasona; e budesonida	uso de corticoide inalatório; avaliação oftalmológica; e diagnóstico de asma	-	incluído
Mei-Sheng et al. (2000)	randomizado	Budesonida	uso de corticoide inalatório; avaliação oftalmológica; e diagnóstico de asma	-	incluído
Behbehani et al. (2005)	caso-controle	dipropionato de beclometasona; e budesonida	uso de corticoide inalatório; avaliação oftalmológica; e diagnóstico de asma	-	incluído
Pelhonen et al. (2008)	clínico randomizado	Budesonida	uso de corticoide inalatório; avaliação oftalmológica; e diagnóstico de asma	-	incluído
Gonzales et al. (2009)	caso-controle	beclometasona; budesonida; triamcinolona; propionato de fluticasona; e mometasona	uso de corticoide inalatório; e avaliação oftalmológica	diagnóstico prévio de glaucoma	excluído
Lenworth et al. (2012)	<i>coorte</i> retrospectiva (revisão de prontuários)	beclometasona; budesonida; triamcinolona; propionato de fluticasona; e mometasona	uso de corticoide inalatório; e avaliação oftalmológica	diagnóstico prévio de glaucoma	excluído
Alsaadi et al. (2012)	<i>Coorte</i>	propionato de fluticasona	uso de corticoide inalatório; avaliação oftalmológica; diagnóstico de asma	-	incluído

QUADRO 2. Artigos definitivos, selecionados para a revisão.

Autores (ano)	Origem da publicação	Nº pacientes
Mitchell et al. (1999)	Austrália	3.654
Mei-Sheng et al. (2000)	Estados Unidos da América	1.255
Behbehani et al. (2005)	Kuwait	95
Pelhonen et al. (2008)	Filândia	210
Alsaadi et al. (2012)	Arábia Saudita	93

Tipo de estudo

Dos cinco estudos escolhidos para compor esta revisão: dois estudos são de caso-controle (com 3.749 pacientes), um estudo *coorte* (93 pacientes) e dois estudos clínicos randomizados (1.465 pacientes) (**Quadro 2**).

Características gerais dos pacientes

As características dos pacientes estudados nos cinco estudos selecionados (**Quadro 2**), com 5.307 pacientes, três estudos avaliaram crianças de idades que variaram de 1,35 a 12 anos de idade (Behbehani et al., 2005); de 5 a 15 anos de idade (Alsaadi et al., 2012) e de 5 a 10 anos de idade (Pelhonen et al., 2008), totalizando 398 crianças. Dois estudos avaliaram adultos e idosos. Um estudo (Mitchell et al., 1999) avaliou pacientes de 49 a 97 anos (média da idade de 65 anos) e o segundo estudo (Mei-Sheng et al., 2000) analisou pacientes de 18 a 70 anos em um grupo.

Tipos de corticoide inalatório

Nos cinco estudos selecionados (**Quadro 2**), os corticoides utilizados foram: dipropionato de beclametasona; budesonida e proprionato de fluticasona; Entre os artigos, dois avaliaram o uso de dipropionato de beclametasona e budesonida (Mitchell et al., 1999; Behbehani et al., 2005), dois artigos utilizaram budesonida (Mei-Sheng et al., 2000; Pelhonen

et al., 2008) e um artigo avaliou o uso de proprionato de fluticasona (Alsaadi et al., 2012) (**Quadro 1**).

Avaliação oftalmológica *versus* uso da corticoterapia inalatória

Todos os estudos definitivamente selecionados (**Quadro2**) fizeram avaliação clínica oftalmológica. Destes cinco estudos, quatro deles fizeram a avaliação oftalmológica por dispositivos de contato como a pressão intra ocular e a espessura corneana central (através do *e.g.*, tonômetro de aplanção Goldmann (GAT) e da paquimetria ótica, respectivamente. Um estudo (Alsaadi et al., 2012) fez a avaliação com dispositivos sem contato (através do microscópio especular sem contato).

O estudo de Michell et al. (1999) pesquisou se houve o fator de risco de história familiar de glaucoma e se esse estava associado ao aumento da pressão intraocular e o desenvolvimento de glaucoma com o uso do corticosteróide inalado descrevendo forte associação com o uso do corticoide. Nesse mesmo estudo, Michell et al. (1999) descreveram significativa relação entre dose-resposta e o glaucoma de ângulo aberto, a hipertensão ocular e o número habitual de instilações/dia de beclometasona, especialmente naqueles pacientes com história familiar; enquanto naqueles pacientes sem história familiar de glaucoma, não houve associação entre a corticoterapia inalatória e o glaucoma ou a pressão intraocular elevada.

No estudo de Behbehani et al. (2005), todos pacientes do estudo foram convidados para agendar avaliação oftalmológica após dois anos do exame inicial (anterior ao início do uso da corticoterapia inalatória). Do total de 95 pacientes desse estudo, a maioria (n= 90) não apresentou aumento da pressão intra-ocular e alterações corticais.

O estudo de Mei-Sheng et al. (2000) não mostrou diferença estatisticamente significativa nos valores da pressão intra ocular entre os pacientes em uso de budesonida quando comparado ao grupo controle; todavia, destacou possível associação entre o aumento da pressão intraocular e o uso de glicocorticosteroides orais, mais especificamente a prednisona (10mg/dia durante 20 semanas).

O quarto estudo, de Pelhonen et al. (2008), é caracterizado pela administração e avaliação da corticoterapia inalatória (budesonida) em dois grupos (durante 6 meses e outro por 18 meses), e todos os pacientes tiveram avaliação oftalmológica após o término do tratamento. Nenhuma diferença significativa na média da pressão intra ocular foi encontrada entre os dois grupos do estudo, como também não houve correlação significativa entre a média da dose da budesonida, ao longo do período de 18 meses de tratamento, e alteração na pressão intraocular.

No estudo de Alsaadi et al. (2012), foi feito exame clínico oftalmológico e método menos invasivo para aferir a espessura corneana central, através do microscópio especular sem contato, (justificado por ser a população estudada composta de crianças). Nesse estudo caso-controle, com o total de 93 crianças, com o grupo de casos (n=64) utilizando propionato de fluticasona, não houve diferença estatisticamente significante nas medidas de pressão intraocular e espessura corneana central entre os grupos; e a mediana do PIO (13mmHg) foi semelhante em ambos os grupos.

VI. DISCUSSÃO

Sabe-se que a hipertensão ocular tem sido reconhecida como principal fator de risco para o desenvolvimento de glaucoma. Um dos meios que podem levar ao aumento da pressão intraocular é o uso de corticoide, mais especificamente de via oral e tópico oftalmológico. Assim, a corticoterapia potencialmente pode oferecer risco ao desencadeamento do glaucoma secundário ao uso prolongado desse tipo de medicamento, especialmente entre aqueles pacientes classificados como “respondedores a esteroides”, que representa uma pequena parcela da população (Mitchell et al., 2010; Guedes et al., 2013).

Nesta revisão, cinco estudos foram analisados com a finalidade de avaliar a relação do uso de corticoides inalatórios e o aumento da pressão intraocular. Todos os cinco estudos mostraram que não houve mudança na pressão intraocular, e, por consequência não houve o desenvolvimento de glaucoma corticogênico, após a utilização de corticoterapia inalatória, seja em baixas ou altas doses, independente do tempo de duração da terapia.

No banco de dados de Québec (Canadá), Garbe et al. (1997), por meio de estudo de caso-controle, avaliaram 40 mil pacientes do programa universal de seguro de saúde para idosos – com o grupo caso composto por pacientes acima de 66 anos de idade, com diagnóstico prévio de hipertensão ocular e glaucoma de ângulo aberto em pacientes em uso de glicocorticoides inalados e nasais. Esse estudo mostrou que a utilização de glicocorticoides em baixas doses e a curto prazo não estava associada ao aumento da pressão intraocular, mas a administração de doses acima de 1.500 µg de corticosteroides inalados aumenta o risco de hipertensão intraocular ou glaucoma secundário a corticoide.

O estudo de Mei-sheng et al. (2000), mostrou que os pacientes expostos a dose total 1.600µg por 20 semanas não apresentam mudanças na pressão intraocular *versus* aqueles do grupo de comparação. Em comparação ao estudo de Garbe et al. (1997), Mei-sheng et al. (2000) acreditam que pode ter havido algum viés quanto a corticoterapia oral prévia dos pacientes avaliados por Garbe et al. (1997). Isso porquê os idosos usuários de mais elevadas doses de corticoide inalatório são mais potencialmente ex-usuários de glicocorticóides orais, mas os

dados de Garbe et al. (1997), não permitem ajustes para o uso prévio de glicocorticóides a longo prazo. Mei-sheng et al. (2000) também fazem referência ao estudo de Mitchell et al. (1999), alegando que esse, não tem dados suficientes para avaliar o efeito de confusão do uso de glicocorticóide oral, levando a interpretar se isto iria interferir de alguma forma nos resultados obtidos.

O estudo de Mitchell et al. (1999), mostra que não há associação entre o uso de corticoterapia e aumento da PIO em paciente sem história familiar; todavia, quanto aos pacientes com história familiar de primeiro grau de glaucoma, esses têm maior risco de desenvolver hipertensão intraocular ou glaucoma secundário ao uso de corticoterapia inalatória. Portanto, para esses paciente, devem ser recomendados a avaliação e o acompanhamento oftalmológico durante e após o tratamento, como forma de controle e prevenção.

Os resultados desta revisão sugerem, muito fortemente, sobre a necessidade de mais estudos e, entre esses, uma investigação com maior poder de separar as possíveis variáveis de confundimento e de vieses. Nesse caso, estudo caso-controle (Pereira, 2005) com casos pareados aos controles por idade (de ± 2 anos, para reduzir o efeito dessa relevante variável nesse tipo de estudo) e sexo; e o grupo caso com dois subgrupos de pessoas portadoras de asma, um com história de glaucoma familiar de primeiro grau e outro sem essa história. Ambos subgrupos de casos, cada um com o mínimo de 20 pacientes (para reduzir efeito de pequenas amostras), seriam pareados aos controles do mesmo sexo e com idades próximas às idades dos casos, e esses preferencialmente pessoas portadoras de asma e sem prévio uso de corticoide por qualquer outra indicação médica.

Os resultados da IV Diretrizes Brasileiras para o manejo da asma (SBP, 2006), evidenciaram o impacto da asma no Brasil, com cerca de 350.000 internações/ano e a quarta causa de hospitalizações no Sistema Único de Saúde (SUS), os quais justificam não só o apoio às iniciativas do Projeto GINA (Global Initiative for Asthama), também desenvolvido no Brasil (GINA, 2015), mas também a busca de estudos integrados às outras áreas da saúde.

VII. CONCLUSÕES

1. Pelos estudos revistos, não houve mudança na pressão intraocular após a utilização de corticoterapia inalatória, seja em baixas ou altas doses, independente do tempo de duração da terapia;
2. Os estudos revistos mostraram que as pessoas com história familiar de glaucoma são mais susceptíveis ao desenvolvimento de glaucoma primário de ângulo aberto pelo uso de corticoterapia inalatória, mesmo com baixas doses de fármaco. Portanto, para esses pacientes, deve ser feito acompanhamento oftalmológico mais habitual com o objetivo de prevenção; e
3. Os estudos revistos indicam que outras vias de administração de corticoide, como a oral e a tópica oftalmológica, podem levar ao aumento da pressão intraocular, desencadeando glaucoma secundário ao uso de corticosteroide.

VIII. SUMMARY

Inhaled corticosteroids are the drugs of first choice for the treatment of asthma because of its anti-inflammatory action and efficacy in controlling the disease, whose main pathogenic process is inflammation. The adverse effects of inhaled corticosteroids may be systemic or localized. The literature has suggested an association between systemic corticosteroid / inhalation, predisposition to ocular hypertension and or the development of secondary glaucoma the use of corticosteroids. Glaucoma is a leading cause blindness irreversible in the world and therefore is relevant research outcomes that association. **Objective:** To describe the association between glaucoma and inhaled corticosteroid therapy in patients with asthma. **Methodology:** This systematic review defined as database the articles published in PubMed, SciELO, LILACS and Capes Periodicals, through the key words "asthma," "glaucoma", "inhaled corticosteroids," "fluticasone" and "human". Some inclusion criteria are inhaled and / or nasal corticosteroids for a minimum period of two months and ophthalmologic evaluation directed to the increase of intraocular pressure, with clinical examination and eye exams at least measurement of intraocular pressure corneal thickness. **Results:** after reading all 72 pre-selected articles, only five studies met the inclusion criteria. The general characteristics of the patients studied were quite varied (eg, children, adults and seniors); as well as the types used inhaled corticosteroids (eg, beclomethasone dipropionate, budesonide, triamcinolone, fluticasone propionate, and mometasone). In studies were evaluated a total of 5,307 patients. **Conclusion:** Despite the limitation of this study, due to the small number of selected articles and methodological heterogeneity of the same, analysis of five studies shows that, regardless of the dose and type of inhaled corticosteroids used, the intraocular pressure did not show enough variation to trigger intraocular hypertension or glaucoma secondary open angle to the use of corticosteroids.

Key words: intraocular pressure, asthma, corticosteroids.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alsaadi MM, Osuagwul UL, Almubrad TM. Effects of inhaled fluticasone on intraocular pressure and central corneal thickness in asthmatic children without a family history of glaucoma. *Middle East African Journal of Ophthalmology* 2012; volume 19: 314-319
2. Barnes PJ. Asma. In: Dan L, Kasper DL, Jameson JL, Fouci AS, Hauser SL, Loscalzo J. *Medicina interna de Harrison*. Editora AMGH LTDA, Porto Alegre, 2013, p. 2102–2115.
3. Behbehani AH, Owayed AF, Hijazi ZM, Eslah EA, Al-jazzaf AM. Cataract and Ocular Hypertension in Children on Inhaled Corticosteroid Therapy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2005;42:23-27.
4. Busse WW, Lemanske RF. Asthma. *N Engl J Med* 2001; 344(5): 350-62.
5. Chong N, Rosário CS, Rosário NA. *Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2010; 33(2): 51-57.
6. Clark AF. Basic sciences in clinical glaucoma: steroids, ocular hypertension, and glaucoma. *J Glaucoma* 1995; 4(5): 354-69.
7. Eder W, Ege MJ, Mutius E. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006; 355: 2226-35.
8. Ernst P, Suissa S. Systemic effects of inhaled corticosteroids. *Curr Opin Pulm Med* 2012, 18: 85–89.
9. Fanta C. Asthma. *N Engl J Med* 2009; 360:1002-14.
10. Garbe E, LeLorier J, Boivin JF, Suissa S. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or open-angle glaucoma. *JAMA* 1997; 277: 722–727.

11. Global Initiative for Asthma (Gina)/Brasil. <http://www.ginabrasil.com.br/asma.oqueeasma.html>, acessado no dia 1º de abril de 2015, às 22 horas.
12. Gonzalez AV, Li G, Suissa S, Ernst P. Risk of glaucoma in elderly patients treated with inhaled corticosteroids for chronic airflow obstruction. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2010; 23: 65–70.
13. Guedes AR, Galvão C, Silva FA. Glaucoma corticogênico. Farmacologia e terapêutica ocular. Editora Guanabara Koogan, CBO, 2013, p.232-233.
14. Jones R, Rhee DJ. Corticosteroid-induced ocular hypertension and glaucoma: a brief review and update of the literature. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17:163–167.
15. Kwon YH, Fingert JH, Kuehn MH, Alward WL. Primary Open-Angle Glaucoma. *N Engl J Med*. 2009; 360(11): 1113–1124.
16. Mei-Sheng D, Walker AM, Lindmark B, Laties AM. Association between intraocular pressure and budesonide inhalation therapy in asthmatic patients. *Annals of allergy, asthma & immunology* 2000; 85(5): 356-361
17. Mitchell P, Robert G, Mackey DA. Inhaled Corticosteroids, Family History, and Risk of Glaucoma. *Ophthalmology* 1999;106:2301–2306.
18. Pearce N, Al-t-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, Robertson C. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007; 62: 758–766.
19. Pelkonen A, Kari O, Selroos O, Nikander K, Haahtela T, Turpeinen M. Ophthalmologic findings in children with asthma receiving inhaled budesonide. *J allergy clin immunol* 2008 Oct; 122(4): 332-334
20. Pereira MG. Epidemiologia. Teoria e Prática. 8ª reimpressão, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

21. Serna-Ojeda, Flores-Reyes, Hartleben-Matkin. Glaucoma: corrientes en estudio sobre su etiología. *Gaceta Médica de México*. 2014;150 Suppl 3:317-23
22. Sociedade Brasileira de Pneumologia. IV diretrizes Brasileiras para o manejo da Asma. *J Bras Pneumol*. 2006; 32: 447-474.
23. Subbarao P, Mandhane PJ, Sears MR. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors *CMAJ* 2009; 181(9): 181-190
24. Xue-Song Mi, Ti-Fei Yuan, Kwok-Fai So The current research status of normal tension glaucoma. *Clinical Interventions in Aging* 2014; 9: 1563–1571.

ANEXO I

ARTIGOS PRÉ-SELECIONADOS

1. Abdel-Latif AA. Cross talk between cyclic AMP and the polyphosphoinositide signaling cascade in iris sphincter and other nonvascular smooth muscle. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1996 Feb;211(2):163-77.
2. Adatia FA, Damji KF. Chronic open-angle glaucoma. Review for primary care physicians. *Can Fam Physician.* 2005 Sep;51:1229-37.
3. Alsaadi MM, Osuagwul UL, Almubrad TM. Effects of inhaled fluticasone on intraocular pressure and central corneal thickness in asthmatic children without a family history of glaucoma. *Middle East African Journal of Ophthalmology* 2012; volume 19.
4. Alward PD, Wilensky JT. Determination of acetazolamide compliance in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1981 Nov;99(11):1973-6.
5. Ashton CH. Biomedical benefits of cannabinoids? *Addict Biol.* 1999 Apr;4(2):111-26.
6. Behbehani AH, Owayed AF, Hijazi ZM, Eslah EA, Al-Jazzaf AM. Cataract and Ocular Hypertension in Children on Inhaled Corticosteroid Therapy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2005;42:23-27.
7. Ben-Noun L. Characteristics of comorbidity in adult asthma. *Public Health Rev.* 2001;29(1):49-61.
8. Bhargava HN. Potential therapeutic applications of naturally occurring and synthetic cannabinoids. *Gen Pharmacol.* 1978;9(4):195-213.

9. Bock A, Mohr K. Dualsteric GPCR targeting and functional selectivity: the paradigmatic M(2) muscarinic acetylcholine receptor. *Drug Discov Today Technol.* 2013 Summer;10(2):e245-52.
10. Boeing H, Bechthold A, Bub A, Ellinger S, Haller D, Kroke A, Leschik-Bonnet E, Müller MJ, Oberritter H, Schulze M, Stehle P, Watzl B. Critical review: vegetables and fruit in the prevention of chronic diseases. *Eur J Nutr.* 2012 Sep;51(6):637-63.
11. Borea PA, Gessi S, Bar-Yehuda S, Fishman P. A3 adenosine receptor: pharmacology and role in disease. *Handb Exp Pharmacol.* 2009;(193):297-327.
12. Bosanquet N. *Int J Health Care Qual Assur Inc Leadersh Health Serv.* 1997;10(2-3):73-5.
13. Bryant SM, Cumpston K, Lipsky MS, Patel N, Leikin JB. Metformin-associated respiratory alkalosis. *Am J Ther.* 2004 May-Jun;11(3):236-7
14. Cartier A, Malo JL, Gautrin D, Boulet LP, Boisjoly H. Glucocorticoid use and risks of ocular hypertension and glaucoma. *JAMA.* 1997 Jun 25;277(24):1929-30
15. Chung SD, Lin HC, Hung SH. Allergic rhinitis is associated with open-angle glaucoma: a population-based case-control study. *Am J Rhinol Allergy.* 2014 Jul-Aug;28(4):e148-51.
16. Cybulska-Heinrich AK, Mozaffarieh M, Flammer J. Ginkgo biloba: an adjuvant therapy for progressive normal and high tension glaucoma. *Mol Vis.* 2012;18:390-402. Epub 2012 Feb 9.
17. Dreyer EB. Inhaled steroid use and glaucoma. *N Engl J Med.* 1993 Dec 9;329(24):1822
18. Eliahu S, Martín-Gil A, Perez de Lara MJ, Pintor J, Camden J, Weisman GA, Lecka J, Sévigny J, Fischer B. 2-MeS-beta,gamma-CCl2-ATP is a potent agent for reducing intraocular pressure. *J Med Chem.* 2010 Apr 22;53(8):3305-19

19. Fernández-Ruiz J, Lastres-Becker I, Cabranes A, González S, Ramos JA. Endocannabinoids and basal ganglia functionality. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2002 Feb-Mar;66(2-3):257-67.
20. Garbe E, LeLorier J, Boivin JF, Suissa S. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or open-angle glaucoma. *JAMA*. 1997 Mar 5;277(9):722-7.
21. Gessi S, Merighi S, Fazzi D, Stefanelli A, Varani K, Borea PA. Adenosine receptor targeting in health and disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2011 Dec;20(12):1591-609.
22. Gessi S, Merighi S, Varani K, Leung E, Mac Lennan S, Borea PA. The A3 adenosine receptor: an enigmatic player in cell biology. *Pharmacol Ther*. 2008 Jan;117(1):123-40
23. Gessi S, Merighi S, Varani K, Borea PA. Adenosine receptors in health and disease. *Adv Pharmacol*. 2011;61:41-75
24. Gonzalez AV, Li G, Suissa S, Ernst P. Risk of glaucoma in elderly patients treated with inhaled corticosteroids for chronic airflow obstruction. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010 Apr;23(2):65-70.
25. Groh MJ, Seitz B, Händel A, Naumann GO. [Expulsive hemorrhage in perforating keratoplasty--incidence and risk factors]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 1999 Sep;215(3):152-7.
26. Hamann S, Johansen S. Combined central retinal artery and vein occlusion in Churg-Strauss syndrome: case report. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006 Oct;84(5):703-6.
27. Haeusler D, Kuntner C, Nics L, Savli M, Zeilinger M, Wanek T, Karagiannis P, Lanzenberger RR, Langer O, Shanab K, Spreitzer H, Wadsak W, Hacker M, Mitterhauser M. [18F]FE@SUPPY: a suitable PET tracer for the adenosine A3 receptor? An in vivo study in rodents. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Apr;42(5):741-9

28. Haeusler D, Grassinger L, Fuchshuber F, Hörleinsberger WJ, Höftberger R, Leisser I, Girschele F, Shanab K, Spreitzer H, Gerdenitsch W, Hacker M, Wadsak W, Mitterhauser M. Hide and seek: a comparative autoradiographic in vitro investigation of the adenosine A3 receptor. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 May;42(6):928-39.
29. Hertzberg R. Congenital ectropion uveae and glaucoma. *Aust N Z J Ophthalmol*. 1985 Feb;13(1):45-8.
30. Ho JD, Dawes DM, Bultman LL, Moscati RM, Janchar TA, Miner JR. Prolonged TASER use on exhausted humans does not worsen markers of acidosis. *Am J Emerg Med*. 2009 May;27(4):413-8.
31. Huerta C, García Rodríguez LA, Möller CS, Arellano FM. The risk of obstructive airways disease in a glaucoma population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2001 Mar-Apr;10(2):157-63.
32. Hummel S, Slapke J. [Drug-induced bronchial asthma]. *Z Gesamte Inn Med*. 1988 Jun 15;43(12):319-23.
33. Hynd A, Roughead EE, Preen DB, Glover J, Bulsara M, Semmens J. The impact of co-payment increases on dispensings of government-subsidised medicines in Australia. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008 Nov;17(11):1091-9.
34. Jaffuel D, Mathieu M, Godard P, Michel FB, Demoly P. [Mechanism of action of glucocorticoids in asthma]. *Rev Mal Respir*. 1999 Sep;16(4):431-42
35. Johnson LN, Soni CR, Johnson MA, Madsen RW. Short-term use of inhaled and intranasal corticosteroids is not associated with glaucoma progression on optical coherence tomography. *Eur J Ophthalmol*. 2012 Sep-Oct;22(5):695-700.
36. Kessler A. [Bronchial asthma, hypothyroidism (myxedema) and glaucoma in homozygous twins]. *Dapim Refuiim*. 1968 Dec;27(7):314-8.
37. Khan Z, Pillay V, Choonara YE, du Toit LC. Drug delivery technologies for chronotherapeutic applications. *Pharm Dev Technol*. 2009;14(6):602-12.

38. Krist D, Cursiefen C, Jünemann A. [Transitory intrathoracic and -abdominal pressure elevation in the history of 64 patients with normal pressure glaucoma]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2001 Apr;218(4):209-13.
39. Liaquat NF, Javed I, Shuja S, Shoaib T, Bano K, Waheed S, Ansar A. Therapeutic termination of second trimester pregnancies with low dose misoprostol. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2006 Jul;16(7):464-7.
40. Macris N. Glucocorticoid use and risks of ocular hypertension and glaucoma. *JAMA*. 1997 Jun 25;277(24):1929; author reply 1930.
41. Majeed M, Nagabhushanam K, Natarajan S, Vaidyanathan P, Karri SK, Jose JA. Efficacy and safety of 1% forskolin eye drops in open angle glaucoma - An open label study. *Saudi J Ophthalmol*. 2015 Jul-Sep;29(3):197-200.
42. Mantell S, Jones R, Trevethick M. Design and application of locally delivered agonists of the adenosine A(2A) receptor. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2010 Jan;3(1):55-72.
43. Mei-Sheng D, Walker AM, Lindmark B, Laties AM. Association between intraocular pressure and budesonide inhalation therapy in asthmatic patients. *Annals of allergy, asthma & immunology* 2000; 85(5): 356-361
44. Mendis S, Fukino K, Cameron A, Laing R, Filipe A Jr, Khatib O, Leowski J, Ewen M. The availability and affordability of selected essential medicines for chronic diseases in six low- and middle-income countries. *Bull World Health Organ*. 2007 Apr;85(4):279-88.
45. Mitchell P, Robert G, Mackey DA. Inhaled Corticosteroids, Family History, and Risk of Glaucoma. *Ophthalmology* 1999;106:2301–2306.
46. Müller CE. A(3) adenosine receptor antagonists. *Mini Rev Med Chem*. 2001 Nov;1(4):417-27

47. Müller CE. Medicinal chemistry of adenosine A₃ receptor ligands. *Curr Top Med Chem*. 2003;3(4):445-62.
48. Murray MD. Glucocorticoid use and risks of ocular hypertension and glaucoma. *JAMA*. 1997 Jun 25;277(24):1930
49. Ondas O, Keles S. Central corneal thickness in patients with atopic keratoconjunctivitis. *Med Sci Monit*. 2014 Sep 21;20:1687-90
50. Pang CP, Baum L, Lam DS. Hunting for disease genes in multi-functional diseases. *Clin Chem Lab Med*. 2000 Sep;38(9):819-25
51. Park CY, Zhou EH, Tambe D, Chen B, Lavoie T, Dowell M, Simeonov A, Maloney DJ, Marinkovic A, Tschumperlin DJ, Burger S, Frykenberg M, Butler JP, Stamer WD, Johnson M, Solway J, Fredberg JJ, Krishnan R. High-throughput screening for modulators of cellular contractile force. *Integr Biol (Camb)*. 2015 May 8
52. Pelkonen A, Kari O, Selroos O, Nikander K, Haahtela T, Turpeinen M. Ophthalmologic findings in children with asthma receiving inhaled budesonide. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 Oct; 122(4): 332-334
53. Pertwee RG. Neuropharmacology and therapeutic potential of cannabinoids. *Addict Biol*. 2000 Jan 1;5(1):37-46
54. Pertwee RG, Ross RA. Cannabinoid receptors and their ligands. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2002 Feb-Mar;66(2-3):101-21
55. Peskova H, Kalina P. Inhaled corticosteroids and glaucoma. Pulmonary complications from ophthalmic preparations. *Ophthalmology*. 2001 May;108(5):837.
56. Prakash UB, Rosenow EC 3rd. *Mayo Clin Proc*. 1990 Apr;65(4):521-9. Erratum in: *Mayo Clin Proc* 1990 Jul;65(7):1032.

57. Rojo-España R, Tomas-Mallebrera L, Gimeno-Clemente N, Marquina-Vila A, Morales-Suárez-Varela M. Epidemiological study of periocular dermatitis in a specialised hospital department. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2011 Sep;10(3):195-205.
58. Romero LJ, Lindeman RD, Liang HC, Koehler KM, Baumgartner RN, Garry PJ. Prevalence of self-reported illnesses in elderly Hispanic and non-Hispanic Whites in New Mexico. *Ethn Dis*. 2001 Spring-Summer;11(2):263-72.
59. Saadat F, Raji A, Zomorodian K, Eslami MB, Pezeshki M, Khorramizadeh MR, Aalizadeh N. Alteration in Matrix Metalloproteinases (MMPS) Activity in Fibroblast Cell Line by Dexamethasone: A Possible Mechanism in Corticosteroid-Induced Glaucoma. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2003 Sep;2(3):145
60. Schöneich R. [X-ray therapy of inflammations and functional disturbances with lowest doses (author's transl)]. *Radiobiol Radiother (Berl)*. 1975;16(6):621-4
61. Sato H, Shimoda O, Terasaki H. [Anesthetic management of a patient with the allergic granulomatous angitis (Churg-Strauss syndrome)]. *Masui*. 1998 Sep;47(9):1114-7.
62. Sewlall S, Pillay V, Danckwerts MP, Choonara YE, Ndesendo VM, du Toit LC. A timely review of state-of-the-art chronopharmaceuticals synchronized with biological rhythms. *Curr Drug Deliv*. 2010 Dec;7(5):370-88.
63. Shah R, McGrath KG. Chapter 6: Nonallergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2012 May-Jun;33 Suppl 1:S19-21
64. Sharma SK, Mohan A. Uncommon manifestations of sarcoidosis. *J Assoc Physicians India*. 2004 Mar;52:210-4.
65. Singh J, Budhiraja S. Therapeutic potential of cannabinoid receptor ligands: current status. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2006 Apr;28(3):177-83
66. Stetter F, Kupper S. Autogenes Training - Qualitative Meta-Analyse kontrollierter klinischer Studien und Beziehungen zur Naturheilkunde. *Forsch Komplementarmed*. 1998;5(5):211-223.

67. Steward RL Jr, Rosner SR, Zhou EH, Fredberg JJ. Illuminating human health through cell mechanics. *Swiss Med Wkly*. 2013 Mar 14;143:w13766
68. Viswanathan M, Golin CE, Jones CD, Ashok M, Blalock S, Wines RC, Coker-Schwimmer EJ, Grodensky CA, Rosen DL, Yuen A, Sista P, Lohr KN. Closing the quality gap: revisiting the state of the science (vol. 4: medication adherence interventions: comparative effectiveness). *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2012 Sep;(208.4):1-685.
69. Cybulska-Heinrich AK, Mozaffarieh M, Flammer J. Ginkgo biloba: an adjuvant therapy for progressive normal and high tension glaucoma. *Mol Vis*. 2012;18:390-402. Epub 2012 Feb 9.
70. Vanelli M, Pedan A, Liu N, Hoar J, Messier D, Kiarsis K. The role of patient inexperience in medication discontinuation: a retrospective analysis of medication nonpersistence in seven chronic illnesses. *Clin Ther*. 2009 Nov;31(11):2628-52.
71. Veyrac G, Chiffolleau A, Cellerin L, Larousse C, Bourin M. [Latanoprost (Xalatan) and a systemic respiratory effect? Apropos of a case]. *Therapie*. 1999 Jul Aug;54(4):494-6. French
72. Yuki K, Kimura I, Shiba D, Imamura Y, Tsubota K. Elevated serum immunoglobulin G titers against *Chlamydia pneumoniae* in primary open-angle glaucoma patients without systemic disease. *J Glaucoma*. 2010 Oct-Nov;19(8):535-9.