

Acetazolamida e manitol

Estudo comparativo do efeito hipotensor ocular *

Érico Otaviano Brandão **

INTRODUÇÃO

O objetivo deste trabalho é procurar definir o mérito e as vantagens das duas principais armas hipotensoras oculares mais em uso nos dias de hoje, no pré-operatório de cirurgias intra-oculares (especialmente a catarata). O Manitol, como representante da chamada "terapêutica osmótica" e a Acetazolamida, como o padrão rotineiro dos chamados "inibidores da anidrase carbônica". Na última parte desta pesquisa, discutiremos o controvertido mecanismo de ação dessas drogas. Mas o ponto de partida, objetivo deste trabalho, é criar um paralelo entre as duas drogas, usadas separada ou conjuntamente.

Pretendemos tirar daí: 1) as curvas da hipotensão induzida; 2) paralelo entre as duas drogas isoladamente e 3) valorizar a associação das duas, em busca da hipotensão ótima.

BECKER (1954, 1955), partindo da analogia do mecanismo secretor renal e ocular, previu e demonstrou a ação hipotensora do Diamox, provavelmente inibindo a formação do humor aquoso nos processos ciliares.

ARRUGA e ARRUGA (1956), AGARWAL e MALIK (1957), DRANCE e CARR (1961) e WON et alii (1965) fizeram estudos comparando a ação do Diamox. Concluindo eles que o Diamox começa a reduzir a pressão intra-ocular após 30 a 90 minutos de administração, atingindo o seu máximo após 1 a 5 horas, sendo a ação efetiva em torno de 6 a 12 horas.

WEISS et alii (1962), SMITH e DRANCE (1962), SEEGER e LEWIS (1964), POLLIOT e REGNAULT (1964) e VERGEZ e SOLIGNAC (1965), apresentaram seus resultados com a utilização de Manitol, em pacientes com variadas patologias. O tempo de infusão variou de 15 minutos a 150 minutos, a dosagem total variou de 1.0 a 3.2 g/Kg/peso. A queda máxima de pressão intra-ocular ocorria entre o 30.º e 60.º minuto. A pressão intra-ocular retornava ao seu valor inicial entre 2 horas e 30 minutos e 4 horas e 30 minutos após o início de leitura.

MATERIAL E MÉTODOS

Todos os nossos pacientes foram selecionados no ambulatório da Clínica Oftalmológica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, "Anexo" São Geraldo. Constituído de 50 pacientes que, após se submeterem aos exames de rotina, eram encaminhados à cirurgia.

Distribuição dos pacientes por idade

Idade	N.º de pacientes	%
10 — 19	02	4
20 — 29	04	8
30 — 39	06	12
40 — 49	05	10
50 — 59	13	26
60 — 69	09	18
70 — 79	08	16
80 — 89	03	6

Distribuição dos pacientes por sexo

Sexo	N.º de pacientes	%
M	11	22
F	39	78

Distribuição dos pacientes por cor

Cor	N.º de pacientes	%
Leuc.	28	56
Feo.	16	32
Mel.	06	12

Todos os nossos testes sempre foram iniciados num mesmo horário: às 7:00 horas. Os exames foram feitos com intervalo de 1 semana entre cada etapa, para que não houvesse qualquer interferência nos resultados, provenientes das drogas anteriormente administradas. Fazíamos a tomada da pressão intra-ocular antes da administração das drogas e, após, com intervalos de 15 minutos na primeira hora e de 30 minutos nas horas subsequentes, até a regularização da pressão. As tomadas de pressão foram sempre feitas com o paciente em decúbito dorsal, sem travesseiro.

* Tese de Doutorado. Departamento de Oftalmologia e Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da UFMG. (Orientador: Prof. Hilton Rocha).

** Professor da Disciplina de Oftalmologia da Faculdade de Medicina de Uberlândia — UFU.

Correspondência: Érico Otaviano Brandão — Rua Francisco Sales, 16 — 38.400 — Uberlândia — MG.

Tonometria

Fizemos a medida da pressão intra-ocular com o tonômetro de aplanção de PERKINS, fabricação Clement Clarke.

Etapas:

1.ª Etapa — Administração de Acetazolamida (Diamox) na dose única de 500 mg. (2 comprimidos de 250 mg), por via oral.

2.ª Etapa — Infusão de Manitol a 20%, por via endovenosa, na quantidade aproximada de 2 g/Kg de peso corporal (500 ml), com débito de 70 gotas/minuto. Em determinados frascos apareceram cristais na solução, sendo levados a banho Maria a 37°C, tendo sido facilmente dissolvidos antes da infusão.

3.ª Etapa — Associação dos medicamentos (Diamox + Manitol) nos mesmos moldes acima.

Análise Estatística

Para a análise estatística aplicou-se a análise da variância, considerando-se os fatores droga (Diamox, Manitol e Diamox + Manitol), olho (direito e esquerdo) e tempo (0 a 480 minutos). Nos tempos de 0 a 210 minutos foram realizadas medidas em todos os 50 pacientes (50 repetições por célula), e a partir de 240 minutos algumas células apresentaram menos de 50 repetições, principalmente no grupo do Diamox, devido ao fato de que nestes tempos a Po já retornara aos níveis iniciais.

Os cálculos foram realizados no Centro de Computação da UFMG, através do programa "ANOVA", processados no computador BURROUGHS B6700.

A análise estatística foi realizada separadamente para as medidas feitas no olho direito e no olho esquerdo.

RESULTADOS

Os 50 pacientes que se submeteram à administração das drogas hipotensoras, permaneceram com seus olhos absolutamente inalterados, sem qualquer evidência de reações alérgicas sistêmicas. Tanto no período em que eram feitas as tomadas de pressão, como nos dias entre uma e outra etapa da administração dos medicamentos, Diamox e Manitol.

Os gráficos 1 e 2 representam a oscilação de Po média nos diversos tempos de tomada de pressão até o "plateau" de normalização nos grupos Diamox, Manitol e Diamox + Manitol, respectivamente para o olho direito e para o olho esquerdo.

A análise da variância aplicada aos dados mostrou serem significativos os seguintes fatores:

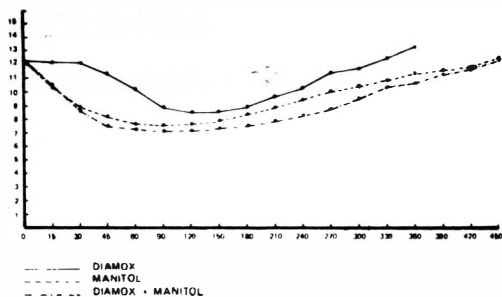


Gráfico 1 — Média dos valores da Po, referentes ao olho direito em cada tempo de observação, nos grupos sob administração de Diamox, Manitol e Diamox + Manitol.

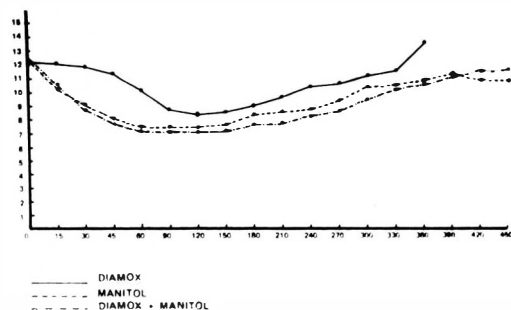


Gráfico 2 — Média dos valores da Po, referentes ao olho esquerdo em cada tempo de observação, nos grupos sob administração de Diamox, Manitol e Diamox + Manitol.

A — droga; B — olho; C — tempo; AC — droga x tempo.

A análise dos gráficos mostra que realmente o comportamento das drogas foi diferente, sendo que:

Diamox: Inicia o efeito hipotensivo a partir de 30 minutos após a administração, alcançando o seu ponto máximo em torno de 120 minutos, voltando novamente a ascensão a partir do 180º minuto e conseguindo o retorno ao "plateau" de normalidade a partir do 360º minuto;

Manitol: efeito hipotensivo iniciado a partir do momento da administração da droga com o seu ponto alto de hipotensão aos 90 minutos e conservando nesse limiar até o 150º minuto; a partir daí começa o aumento lento e progressivo da pressão até o 450º minuto, que atinge a normalidade;

Diamox + Manitol: começa a sua ação hipotensiva logo após a administração das drogas, alcançando o pico de ação em torno de 120 minutos e mantendo esse "plateau" até o 180º, voltando a partir daí a ascensão lenta e progressiva até os níveis iniciais da Po, em torno do 450º minuto.

A média de todas as medidas feitas no olho direito foi superior a média das medi-

das feitas no olho esquerdo, justificando o fator "olho" ter sido significativo na análise da variância. (Esta diferença entre OD e OE provavelmente deve-se a erro sistemático, tendo se realizado sempre a medida de OD em primeiro lugar e em seguida a de OE).

Nos gráficos 1 e 2 nota-se que houve variação da Po ao longo do tempo, com queda inicial e retorno após algumas horas, tendo o fator "tempo" sido altamente significativo.

Nos mesmos gráficos (1 e 2), verificou-se que a variação da Po ao longo do tempo foi diferente conforme a droga administrada (Diamox, Manitol e Diamox + Manitol), tendo assim o fator "droga x tempo" sido significativo.

A análise da variância mostrou não serem significativos os fatores:

AB — droga x olho; BC — olho x tempo; ABC — droga x olho x tempo.

COMENTÁRIOS

Logo de início, diríamos que os dois mecanismos hipotensores são convergentes ou paralelos, porque ambos atuam "roubando água do olho", um por roubo direto (osmótico), outro por impedimento de sua formação em ritmo fisiológico (Acetazolamida).

Para fins de argumentação, teríamos que considerar, no que tange à Acetazolamida, vários itens, como sejam:

- 1 — Inibição da anidrase carbônica, diminuindo assim o débito F. Este é clássico, dominante e indiscutível.
- 2 — Facilitando o escoamento do aquoso, aumentando assim o coeficiente C. Muito discutível, mas com alguma base para os olhos glaucomatosos.
- 3 — Agindo sobre o corpo vítreo, por acidificação (baixa do pH) ou por sinérese.
- 4 — Intervenção homeostática.

Parece que, desde logo, deveremos considerar uma das questões suscitadas, entre tantas que podem sê-lo.

Como se comporta o escoamento do aquoso, aferível pelo coeficiente C? No que tange ao mecanismo de ação da Acetazolamida, devemos desde logo lembrar trabalhos (KLEINERT (1954), WEEKERS et alii (1957), PRIJOT (1955), ROCHA (1958) ...), que procuram mostrar que a Acetazolamida, pelo menos em olhos glaucomatosos, talvez por uma desidratação escleral, libere os emunatórios, facilitando o escoamento.

Por outro lado, e aqui residirá uma crítica que de certo modo atingirá a exatidão dos dados tonográficos: como se comporta ou como se deve valorizar a homeostase?

Sim, porque o organismo é permanentemente dotado de um aparato homeostático ou de controle, que busca o **equilíbrio**.

Se o débito do humor aquoso se instala por inibição da anidrase carbônica, levando de imediato à queda da Po, qual será a intervenção homeostática?

Naturalmente, a homeostase deverá vir em busca do equilíbrio, reduzindo destarte o ritmo do escoamento, e fazendo elevar a curva tensional.

Isto é:

$$\text{O equilíbrio traduz-se por } \frac{FN}{CN} = Po \quad N$$

Se F diminui, e C fica inalterado, a Po diminuirá:

$$\frac{\downarrow F}{CN} = \downarrow Po$$

Entrará naturalmente aí o papel da homeostase, para buscar o equilíbrio, através da diminuição de C:

$$\frac{\downarrow F}{\downarrow C} = Po \quad N$$

Quantas questões daí advém:

- 1 — O término do efeito hipotensor da Acetazolamida é regido pelo desaparecimento da droga ao nível do corpo ciliar, ou também porque a homeostase, baixando C, equilibra o débito diminuído?
- 2 — Se admitirmos que a Acetazolamida age também aumentando C, em olhos glaucomatosos, iremos encontrar um grande argumento em favor do seu efeito hipotensor, porque, ao aumentar simultaneamente o mecanismo de drenagem (aumento de C), estaria a Acetazolamida retardando o bloqueio homeostático (diminuição de C).

Se extrapolarmos para as soluções hipertônicas (manitol e uréia, por exemplo), a mesma linha de considerações admitida ao comentar Acetazolamida, poderemos por exemplo considerar:

- 1 — Quando a Po, por influência osmótica, declina, o mecanismo homeostático não virá contrapor-se, **aumentando** o débito F ou diminuindo o escoamento C?
- 2 — Se o débito F homeostaticamente aumenta, quando se usa o manitol (por ex.), será natural admitir-se que a Acetazolamida simultânea virá reforçar a ação do manitol, retardando a homeostase?
- 3 — Um outro ponto de comentário importante seria estudarmos o comportamento do equilíbrio ácido-básico, sob a ação das soluções hipertônicas.

A natural premissa do trabalho seria (e foi) a de que as duas drogas hipotonizantes potencializariam reciprocamente seus efeitos,

porque diferentes os seus clássicos mecanismos de ação, ambas roubariam água do olho: as soluções hipertônicas osmótica e diretamente, a Acetazolamida indiretamente, ao frenar a produção do humor aquoso.

Mas não foi isso que se observou.

OD — Queda máxima da Po

Diamox	8.51 — 8.55 mmHg após 120-150 min.
Manitol	7.63 — 7.77 mmHg após 90-120 min.
Diamox — Manitol	7.10 — 7.07 mmHg após 90-120 min.

Retorno ao nível inicial

Diamox	12.25 mmHg após 330 min.
Manitol	12.50 mmHg após 450 min.
Diamox + Manitol	12.25 mmHg após 450 min.

OE — Queda máxima da Po

Diamox	8.43 — 8.55 mmHg após 120-150 min.
Manitol	7.54 — 7.59 mmHg após 90-120 min.
Diamox + Manitol	7.17 — 7.13 mmHg após 90-120 min.

Retorno ao nível inicial

Diamox	11.55 mmHg após 330 min.
Manitol	10.83 mmHg após 450 min.
Diamox + Manitol	11.67 mmHg após 450 min.

Mesmo sem cogitação estatística, vê-se desde logo que o Diamox isolado foi bem inferior ao Manitol; tardou mais a atingir o melhor efeito, como foi de duração mais efêmera. E a queda pelo Manitol foi maior.

Portanto as cogitações de merecimento terão que oscilar entre as duas outras eventualidades: Manitol isolado, ou associado ao Diamox. Teremos que reconhecer uma pequena vantagem da associação sobre o Manitol isolado, no que tange à queda máxima (7.63 contra 7.07 mmHg); e também pelo fato de que, em praticamente todos os tempos de observação, as médias obtidas com a associação Manitol + Diamox foram inferiores às obtidas com Manitol isoladamente, apesar da pequena magnitude dessas diferenças; mas os tempos foram idênticos, tanto para atingir esse máximo (90'), como para a duração de seu efeito (450').

Parece-me que poderemos considerar, no sentido prático, como resultado idênticos, tornando supérflua a associação do Diamox.

A tese cumpriu o seu desiderato — **Manitol melhor que o Diamox — Associação supérflua.** Efeito máximo aos 90' aproximadamente (não precipitar o início da cirurgia antes que um interregno válido seja vencido), com a tranquilidade de sabermos que

poderemos agir em aceitável nível tensional durante cerca de cinco horas mais.

Não concluimos sobre o mecanismo explicativo, apenas aventamos hipóteses.

RESUMO

O autor realizou o presente trabalho, com o objetivo de estudar a participação dos hipotensores oculares, Acetazolamida (500 mg) e o Manitol endovenoso (2 g/Kg), no pré-operatório das cirurgias oculares, para que se busque o "ótimo" de hipotensão ocular durante o ato cirúrgico. Foram estudados 50 pacientes normotensos selecionados. Após comentários sobre o mecanismo de ação das duas drogas hipotensoras, o autor chegou às seguintes conclusões:

- 1 — Com Diamox em dose única (500 mg), via oral:
 - a queda máxima da Po obtida foi em torno de 8.50 mmHg, após 120';
 - o retorno ao nível inicial (12.00 mmHg) demorou 330'.
- 2 — Com Manitol endovenoso a 20% (2 g/Kg de peso aproximadamente):
 - a queda máxima da Po obtida foi em torno de 7.60 mmHg, após 90';
 - o retorno ao nível inicial (12.00 mmHg) demorou 450'.
- 3 — Com a associação Diamox + Manitol, nas mesmas doses:
 - a queda máxima da Po obtida foi em torno de 7.10 mmHg, após 90';
 - o retorno ao nível inicial (12.00 mmHg) demorou 450'.
- 4 — Os resultados favoreceram ligeiramente a associação, porém sem interesse clínico: O Manitol isoladamente lhe corresponde.
- 5 — O início da cirurgia não deve ser precipitado, lembrando-nos de que 90 — 120' constitui o interregno para se atingir o declínio tensional máximo.

SUMMARY

This study was undertaken in order to evaluate the effect of the ocular hypotensive agents, Acetazolamide (500 mg) and the intravenous Mannitol (2 g/Kg), in the preoperative management for intraocular surgery, searching the "optimum" level of intraocular pressure throughout the surgical procedure. Fifty selected normotensive patients were studied. After discussing the mechanisms of action of the two drugs the author obtained the following conclusions:

- 1 — With Diamox in a single oral dose (500 mg):
 - the maximum fall of the IOP obtained was around 8.50 mmHg, after 120';
 - the return to the initial level (12.00 mmHg) lasted 330'.
- 2 — With 20% intravenous. Mannitol solution (about 2 g/Kg of body weight):
 - the maximum fall of the IOP obtained was around 7.60 mmHg, after 90';
 - the return to the initial level (12.00 mmHg) lasted 450'.
- 3 — Associating Diamox and Mannitol, in the same doses:
 - the maximum fall of the IOP around 7.10 mmHg, after 90';
 - the return to the initial level (12.00 mmHg) lasted 450'.
- 4 — The results slightly favored the association however, without clinical interest: Mannitol itself corresponded to it.
- 5 — The beginning of the surgery must not be rusher since 90-120 minutes are needed to reach the maximum IOP fall.

BIBLIOGRAFIA

1. AGARWAL, L. P. & MALIK S. R. K. — Ocular indications of diamox. *Ophthalmologica*, 136: 178-185, 1958.

2. ARDOUIN, M.; URVOY, M. & LEFRANC, J. — Perfusion de mannitol en pratique ophtalmologique. Bull. Soc. Ophtal. France, 63: 685-696, 1963.
3. ARRUGA, H. & ARRUGA, A. — Le diamox dans l'hypertension oculaire. Bull. Soc. Fr. Ophtal., 48: 175-187, 1955.
4. ARRUGA, H. & ARRUGA, A. — Le diamox dans l'hypertension oculaire. Ann. Ocul., 189: 229-230, 1956.
5. BARANY, E. H. — The influence of local arterial blood pressure on aqueous humour and intraocular pressure. An experimental study of the mechanisms maintaining intraocular pressure. Acta Ophthalm., 25: 81-94, 1947.
6. BECKER, B. — Decrease in intraocular pressure in man by a carbonic anhydrase inhibitor, diamox. Amer. J. Ophthalm., 37: 13-15, 1954.
7. BECKER, B. — The mechanisms of the fall in intraocular pressure induced by the carbonic anhydrase inhibitor, diamox. Amer. J. Ophthalm., 39: 177-184, 1955.
8. BECKER, B. & CONSTANT, M. A. — Experimental tonography. Arch. Ophthalm., 54: 321-329, 1955.
9. BECKER, B. — Carbonic anhydrase and the formation of aqueous humor. The Friedenwald memorial lecture. Amer. J. Ophthalm., 47: 342-361, 1959.
10. BUCCI, M. G. — Indagine clinica comparativa sull'azione ipotonizzante oculare dell'urea, del mannitol e del glicerolo. Boll. d'Ocul., 43: 98-122, 1964.
11. CANTONNET, A. — Variations de volume de l'oeil sain ou glaucomateux sous l'influence des modifications de la concentration moleculaire du sang. Arch. Ophtal. (Paris), 24: 193, 1904.
12. CARDOSO DE MELO, O. C. — Efeito do Manitol na pressão intraocular. Rev. Brasil. Oftal., 25: 41-48, 1966.
13. CARVALHO, C. A.; MAGALHAES, P. B. RAMOS, L.; RAMOS, A. O.; FRANÇA NETO, A. & GIEBRESCHT, A. M. — Alteração dos íons sódio, potássio e cloro no humor aquoso e no plasma de coelho, sob ação de uréia hipertônica na veia. Rev. Bras. Oftal., 22: 243-249, 1963.
14. DRANCE, S. M. & CARR, F. — Effect of sustained-release on the intraocular pressure in man. Brit. J. Ophthalm., 45: 695-698, 1961.
15. DUKE-ELDER & DUKE-ELDER — Studies on the intra-ocular pressure. J. Physiol., 71: 268-274, 1931.
16. FRIEDENWALD, J. S. — The formation of the intraocular fluid. Am. J. Ophthalm., 32: 9-27, 1949.
17. FRIEDENWALD, J. S. — Carbonic anhydrase inhibition and aqueous flow. Amer. J. Ophthalm., 39: 59-64, 1955.
18. GALIN, M. A. — Osmotic therapy. An. Inst. Barraquer, vol. extra dedicado al IV Curso Internacional de Oftalmologia, 172-177, 1965.
19. GALIN, M. A. & HARRIS, L. — Acetazolamide and outflow facility. Arch. Ophthalm., 76: 493-497, 1966.
20. HERTEL, E. — Experimentelle untersuchungen über die abhängigkeit des augendruckes von den blutbeschaffenheit. Graefes arch. Ophthalm., 88: 197, 1914.
21. KLEINERT, H. W. — Die Beeinflussung pathologischer Augendrucksteigerungen mit Diamox, einem neuartigen Diuretikum. Klin. Mbl. Augenheilk., 125: 271-279, 1954.
22. KORNBLUETH, W. & LINNEN, E. — Experimental tonography in rabbits. Arch. Ophthalm., 54: 717-724, 1955.
23. KUPFER, C. & ROSS, K. — Studies of aqueous humor dynamics in man. 1 — Measurements in young normal subjects. Invest. Ophthalmol., 10: 518-522, 1971.
24. MAGALHAES, P. B. — Contribuição para o estudo do efeito hipotensor ocular da uréia, em solução hipertônica. Tese, São Paulo, 1963.
25. OREFICE, F. — Alguns aspectos clínicos e laboratoriais do Glicerol Oral. Tese, Belo Horizonte, 1966.
26. PAIVA GONÇALVES, C. A. — Glaucoma, Fundo Editorial Prociens, São Paulo, 1966.
27. PAIVA GONÇALVES F.º, C. A. — Terapêutica médica do glaucoma crônico simples. In: PAIVA GONÇALVES. Glaucoma. Fundo Editorial Prociens, São Paulo, 1966.
28. FAUFIQUE, L.; RAVAUULT, M. P. & VOINOT, J. — Utilisation du manitol en Ophtalmologie. Ann. Ocul., 197: 241-262, 1964.
29. POLLIOT, L. & REGNAULT, F. — Le Mannitol hypotenseur oculaire. Ann. Ocul., 124: 777-777, 1964.
30. PRIJOT, E. & LAVERGNE, G. — Etude tonographique du mode d'action du diamox. Bull. Soc. Belge Ophtal., 111: 346-352, 1955.
31. QUEIROGA, G. — Acidificação do humor vitreo no glaucoma. Ophthalmos, 2: 364-371, 1940.
32. REYS, J. C. — Mecanismo de ação das drogas no glaucoma. Arq. Bras. Oftal., 36: 131-135, 1973.
33. ROBLIN, R. O. & CLAPP, I. W. — J. Am. Chem. Soc., 72: 4890, 1950 apud LEYDHECKER — Glaukom. Springer verlag, Berlin, 1960.
34. ROCHA, H. — Glaucoma e diamox, em face de tonografia. In: Actaulités Latines D'Ophtalmologie, 147-155, 1958.
35. ROCHA, H. — Mecanismo d'action du Diamox. XVIII Concilium Ophthalmologicum, 1463-1464, 1958 (Bélgica).
36. ROCHA, H. & CALIXTO, N. — Tonografia. 7.º Congresso Argentino de Oftalmologia, 1: 255-272, 1961.
37. SAMPAIOLESI, R. — Glaucoma. Ed. Panamericana, Buenos Aires, 1974.
38. SEARS, M. L. — Outflow resistance of the rabbit eye: Technique and effects of acetazolamide. Arch. Ophthalm., 64: 823-838, 1960.
39. SEEGER, F. L. & LEWIS, P. M. — Ophthalmological use of mannitol. Arch. Ophthalm., 72: 219-224, 1964.
40. URRETS-ZAVALIA, Jr., A. — Pharmakologische entquellung des Glaskörpers vor Kataraktoperationen. Klin. Mbl. Augenheilk., 136: 753-761, 1950.
41. URRETS-ZAVALIA Jr., A. — Déshydratation préopératoire du vitré. Soc. Fr. Ophtal., 74: 326-345, 1961.
42. URRETS-ZAVALIA, Jr., A. — El corpo vitreo como factor de complicaciones en cirugía del globo ocular. 7.º Congreso Argentina de Oftalmologia, 1: 191-202, 1961.
43. VERGEZ, A. & SOLIGNAC, J. — Le mannitol en ophtalmologie. Arch. Ophthalm. (Paris), 25: 171-182, 1965.
44. WEEKERS, R.; DELMARCELLE, Y.; PRIJOT, E. & LAVERGNE, G. — Modification of outflow facility. Amer. J. Ophthalm., 43: 899-907, 1957.
45. WEEKERS, R. — Comentário. Bull. Soc. Fr. Ophtal., 74: 343-344, 1961.
46. WEISS, D. I.; SHAFFER, R. N. & WISE, B. L. — Mannitol infusion to reduce intra-ocular pressure. Arch. Ophthalm., 68: 341-347, 1962.
47. WON, S. Y.; HAN, S. Y. & WOO, K. K. — Comparative studies of the effects of diamox and neptazane on the intra-ocular pressure. Dep. Ophthalm. Seoul National Univ., 1965 (abst.).