

JOACIL CARLOS DA SILVA Jr.

**Efeitos de solução salina
hipertônica e manitol em coelhos
com hipertensão intracraniana
aguda**

VIRTUS IMPAVIDA

2006

Joacil Carlos da Silva Jr.

**Efeitos de solução salina hipertônica
e manitol em coelhos com hipertensão
intracraniana aguda**

Monografia apresentada ao Colegiado do Curso de Mestrado
em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento do Centro
de Ciências da Saúde da Universidade Federal de
Pernambuco como parte dos requisitos para obtenção do
título de Mestre em Neuropsiquiatria, Área de concentração
em Neurociência Experimental.

Orientador:

Prof. Dr. Hildo Rocha Cirne de Azevedo Filho

**Recife
2006**



Serviço Público Federal
Universidade Federal de Pernambuco
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA
E CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO

DEFESA DE DISSERTAÇÃO

MESTRANDO: JOACIL CARLOS DA SILVA JÚNIOR

TÍTULO : "EFEITOS DE SOLUÇÃO SALINA HIPERTÔNICA (NaCl 10%) EM
COELHOS SUBMETIDOS A HIPERTENSÃO INTRACRANIANA AGUDA."

Orientador: Prof. HILDO ROCHA CIRNE AZEVEDO FILHO

BANCA EXAMINADORA:

Prof. MARCELO MORAES VALENÇA- UFPE

Prof. JOSÉ LAMARTINE DE ANDRADE AAGUIAR-UFPE

Prof. GUSTAVO LOPES DE CARVALHO- UPE

LOCAL: SALA DE AULA DA PÓS-GRADUAÇÃO

Horário: 8h

Dia: 11.08.2006

Comentários: _____

Presidente: _____

Examinador: _____

Examinador: _____

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Amaro Henrique Pessoa Lins

VICE-REITOR

Prof. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

PRÓ-REITORIA PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Celso Pinto de Melo

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. José Thadeu Pinheiro

DEPARTAMENTO DE NEUROPSIQUIATRIA

CHEFE

Prof. Osmar Gouveia de Melo

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E
CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO**

COORDENADOR

Prof. Marcelo Moraes Valença

CORPO DOCENTE

Prof. Everton Botelho Sougey

Prof. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

Prof. Hildo Rocha Cirne de Azevedo Filho

Prof. João Ricardo de Oliveira

Prof. Luiz Ataíde Junior

Prof. Marcelo Moraes Valença

Prof^a. Maria Lúcia Simas

Prof. Murilo Duarte Costa Lima

Prof. Othon Coelho Bastos Filho

Prof. Raul Manhães de Castro

Prof^a. Sheva Maia da Nóbrega

Prof. Wilson Farias da Silva

DEDICO:

À memória de meu pai, alicerce moral inabalável.

À minha mãe Valéria, fonte perene de amor.

Ao meu filho Pedro, fonte indescritível de alegria.

Agradecimentos

Agradeço:

À minha esposa, Ana Paula, pela companhia amorosa, estímulo contínuo, compreensão nos momentos de ausência e auxílio durante a realização da fase inicial dos experimentos.

À minha querida irmã, Ana Luiza, pelo apoio desprendido sempre presente.

Ao Prof. Dr. Hildo Azevedo, permanente incentivador do aprimoramento técnico, científico e acadêmico.

Ao Prof. Dr. Marcelo Valença, responsável por modificar radicalmente o curso de mestrado em neuropsiquiatria, desmistificando e facilitando o acesso à pós-graduação *stricto sensu*.

Ao amigo, Dr. Fernando Spencer que despertou a curiosidade sobre o estudo das soluções hipertônicas.

Ao amigo Prof. Dr. Gustavo Lopes de Carvalho pelas oportunas observações durante a fase inicial de desenvolvimento do modelo experimental.

Aos integrantes do Núcleo de Cirurgia Experimental, Prof. Dr. Antônio Roberto Barros, Prof. Dr. José Lamartine de Andrade Aguiar, Dra. Adriana Ferreira Luz e Dr. José Joaquim Alves da Silva pela recepção amigável e orientação durante a realização dos experimentos.

Aos Colegas do Mestrado pela agradável e frutífera convivência durante nosso “retorno à sala de aula”.

A Sra. Solange Lima Martins, secretária do Mestrado em Neuropsiquiatria pelo profissionalismo e atenção dedicada aos mestrandos.

“A physician is obligated to consider more than a diseased organ, more even than the whole man - he must view the man in his world.”

Harvey Cushing*

“No amount of experimentation can ever prove me right; a single experiment can prove me wrong.”

Albert Einstein**

*Neurocirurgião americano (1869 - 1939)

**Físico alemão (1879 - 1955)

Resumo

A hipertensão intracraniana (HIC) constitui desafio terapêutico na prática neurocirúrgica. Independente dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos, o controle da pressão intracraniana (PIC) e da pressão de perfusão cerebral (PPC) influencia o prognóstico. O tratamento da HIC consiste no emprego de três estratégias: procedimentos cirúrgicos, estabilização da barreira hemato-encefálica (BHE) ou depleção do conteúdo hídrico cerebral, geralmente administrando soluções hipertônicas. Apesar da osmoterapia com manitol ser amplamente empregada, persistem divergências sobre os mecanismos de ação, doses e regimes de administração ideais. Soluções salinas hipertônicas (SSH) foram introduzidas como alternativa promissora e eficaz em substituição aos agentes osmóticos tradicionais. No entanto, a utilização de SSH não foi incorporada à prática clínica, permanecendo como terapia de exceção. Objetivando comparar o uso de manitol e SSH em mecanismo fisiopatológico específico, modelo de HIC aguda e letal foi desenvolvido em coelhos utilizando compressão por balão intracraniano até obtenção de PIC de 50mmHg. Doze animais foram divididos em três grupos (controle, SSH e manitol) diferindo na administração intravenosa de NaCl 0,9%, NaCl 10% e manitol 20% após cinco minutos da indução de HIC. A dose de NaCl 10% foi calculada para administração de carga osmótica idêntica à dose de manitol 20% de 1g/kg. Durante 90 minutos, monitorização contínua da PIC e da pressão arterial média (PAM) foi realizada permitindo cálculo da PPC. O grupo controle apresentou sobrevida média de 53 minutos, houve diferença estatística em relação aos grupos tratados com SSH e manitol ($p = 0,0002$). Em comparação ao grupo manitol, o grupo SSH apresentou menores valores de PIC ($p=0,0116$) e maiores valores de PAM ($p<0,0001$) e PPC ($p<0,0001$). No modelo experimental adotado, os achados demonstraram maior eficácia do tratamento com NaCl 10% em comparação ao manitol 20%. Estudos clínicos prospectivos utilizando cargas osmóticas equivalentes de manitol e NaCl em situações específicas de HIC serão necessários para definir as melhores indicações de cada agente osmótico.

Palavras-chave: Pressão intracraniana, Salina hipertônica, Manitol

Abstract

Medical management of brain edema and elevated intracranial pressure (ICP) is a crucial challenge in neurosurgical practice. The control of ICP and cerebral perfusion pressure (CPP) is determinant of patient outcomes whatever the involved physiopathological mechanisms. Depending on the cause, the treatments for brain edema fall into three categories: stabilization of the blood brain barrier, depletion of brain water, and surgical decompression. Although mannitol is the mainstay of hyperosmolar therapy, there are doubts about the mechanisms of action, ideal doses and administration method. Hypertonic saline (HS) is emerging as an effective alternative to traditional osmotic agents. Experimental elevated ICP (50 mmHg) was induced in rabbits using an intracranial balloon. The effects of mannitol and hypertonic saline (NaCl 10%) was compared in this specific physiopathological model. Twelve animals were divided in three groups (control, HS and mannitol) according to intravenous administration of NaCl 0,9%, NaCl 10% or mannitol 20% five minutes after the elevation of ICP. The doses of NaCl 10% and mannitol 20% were iso-osmolar. During 90 minutes continuous recording of ICP, mean arterial pressure (MAP) and CPP was realized. The control group had a median survive of only 53 minutes, significantly lower than the treated groups ($p=0,0002$). There was statical difference between mannitol and HS, the NaCl 10% group had lower values of ICP ($p=0,0116$) and higher values of MAP ($p<0,0001$) and CPP ($p<0,0001$). The findings demonstrate higher efficacy of the treatment with NaCl 10% in this comparison with mannitol 20%. The choice of the ideal osmotic agent depends on future clinical studies using iso-osmotic doses of mannitol and HS in specific situations of intracranial hypertension.

Key-words: Intracranial pressure, Hypertonic saline, Mannitol

Lista de Tabelas e Figuras

	<i>Página</i>
Figura 1. Curva normal da PIC	28
Figura 2. Registro detalhado da PIC	28
Figura 3. Curva Pressão/Volume	31
Figura 4. Encéfalo formalizado de coelho	60
Figura 5. Corte coronal de encéfalo de coelho	60
Figura 6. Monitor de PIC Codman	62
Figura 7. Cateter transdutor Codman	62
Figura 8. Parafuso e broca de trepanação	63
Figura 9. Monitor de PIC acoplado a monitor multiparamétrico	63
Gráfico 1. PAM inicial	67
Gráfico 2. PAM	68
Gráfico 3. PIC inicial	69
Gráfico 4. PIC	70
Gráfico 5. PPC inicial	71
Gráfico 6. PPC	72
Gráfico 7. Curva de sobrevida	73
Tabela 1. Comparação entre sistemas comerciais de PIC	34
Tabela 2. Trabalhos experimentais (SSH + HIC)	52
Tabela 3. Trabalhos experimentais (manitol <i>versus</i> SSH)	52
Tabela 4. Principais séries clínicas utilizando SSH em HIC	57

Lista de Abreviaturas

BHE = Barreira hemato-encefálica
FSC = Fluxo sanguíneo cerebral
HIC = Hipertensão intracraniana
IPV = Índice pressão-volume
PAM = Pressão arterial média
PIC = Pressão intracraniana
PPC = Pressão de perfusão cerebral
RM = Ressonância Magnética
SNC = Sistema nervoso central
SSH = Solução salina hipertônica
TAC = Tomografia axial computadorizada
TCE = Trauma crânio-encefálico

SUMÁRIO

	<i>Página</i>
1. Introdução	19
2. Objetivos	21
3. Literatura	23
3.1 Pressão intracraniana	24
3.1.1 Pressão intracraniana: Aspectos físicos	25
3.1.2 Fisiologia da pressão intracraniana	27
3.1.3 Fisiopatologia da pressão intracraniana	29
3.2 Métodos de monitorização da PIC	31
3.3 Tratamento da hipertensão intracraniana	34
3.3.1 Terapia osmótica	38
3.4 Manitol	40
3.5 Solução salina hipertônica	44
3.5.1 Mecanismos de ação da solução salina hipertônica	45
3.5.2 SSH e HIC: Estudos experimentais	48
3.5.3 SSH e HIC: Emprego clínico	53
4. Material e Método	58
4.1 Aspectos éticos	59
4.2 Animais	59
4.3 Randomização dos grupos	60
4.4 Anestesia	60
4.5 Monitorização	61
4.6 Indução da HIC	62
4.7 Administração das drogas	64
4.8 Término do experimento	64
4.9 Análise estatística	64
4.10 Processamento eletrônico	65
4.11 Normatização das referências bibliográficas	65
5. Resultados	66
5.1 PAM	67
5.2 PIC	69
5.3 PPC	71
5.4 Sobrevida	73

6. Discussão	74
6.1 Aspectos metodológicos	75
6.2 Osmoterapia: controvérsias	76
6.3 Limitações da osmoterapia convencional	78
6.4 Considerações finais	79
7. Conclusões	81
8. Referências Bibliográficas	83
9. Anexos	91

Pressão intracraniana (PIC) pode ser definida como a pressão exercida sobre os elementos contidos no interior do crânio.(1)

A estabilidade fisiológica da PIC depende de perfeito equilíbrio volumétrico entre os elementos do conteúdo craniano. O surgimento de perturbação na relação conteúdo/continente, caso não seja compensada por mecanismos homeostáticos, cria elevação progressiva e letal da PIC, situação denominada como hipertensão intracraniana (HIC).(2)

O advento das unidades de terapia intensiva, no final da década de 1950, coincidiu com a padronização do método de monitorização contínua da PIC, revolucionando a abordagem do paciente neurocirúrgico e criando a necessidade de meios para estabilizar a PIC.(1, 3, 4)

Além de procedimentos cirúrgicos (remoção de lesões, craniotomias descompressivas, derivações ventriculares), diversas opções terapêuticas foram desenvolvidas como: manutenção da drenagem venosa, sedação, hiperventilação, drenagem ou diminuição da produção de líquido céfalo-raquidiano (LCR), corticoterapia, barbitúricos e diuréticos de alça ou osmóticos. Em síntese, essas formas de tratamento seguem três estratégias: descompressão cirúrgica, estabilização da barreira hemato-encefálica (BHE) ou depleção do conteúdo hídrico cerebral.(5)

A osmoterapia tem sido utilizada desde 1919, após observação experimental de redução na pressão liquórica com a infusão de soluções hipertônicas. A uréia originalmente utilizada, em virtude da ocorrência de efeito rebote sobre a PIC, foi substituída pelo manitol, agente de eleição atual. Lamentavelmente, o manitol apresenta perda de eficácia durante o emprego repetido e a diurese osmótica pode gerar hipovolemia e efeitos hemodinâmicos danosos.(6, 7)

Baseando-se na impermeabilidade da BHE à passagem de íons e no fato do sódio ser o principal determinante da osmolaridade plasmática, surgiu grande interesse no estudo do emprego de soluções salinas hipertônicas (SSH) para o tratamento agudo da HIC.(8)

Estudos experimentais demonstraram a capacidade da infusão de SSH reduzir a PIC, aumentar a PPC e o fluxo sangüíneo cerebral (FSC) durante a reanimação de choque hipovolêmico, associado ou não a lesão cerebral.(7, 9, 10)

Nos últimos 20 anos, vários estudos clínicos demonstraram os benefícios da SSH, especialmente em pacientes com choque hipovolêmico, hiponatremia, insuficiência renal e refratariedade aos agentes osmóticos tradicionais. No entanto, a utilização da SSH não foi incorporada à prática clínica, permanecendo como terapia de exceção.(3, 4, 7, 11-13)

Ao revisar a literatura pertinente, evidencia-se relativa carência em trabalhos desenvolvidos para comparar especificamente o uso de manitol *versus* SSH em modelos controlados. A maioria das publicações está relacionada com choque hipovolêmico, além de restrição a valores de HIC moderados (20 a 30 mmHg).(5-8, 10, 14-37)

Na presente monografia, são comparados os efeitos de SSH e manitol em coelhos submetidos a HIC aguda e grave (50 mmHg) não associada a hipovolemia. A discussão dos resultados e dos possíveis mecanismos de ação osmoterápicos pretende acrescentar evidências científicas para o emprego racional da SSH no tratamento da HIC.

2. *Objetivos*

2.1 Desenvolver modelo experimental de hipertensão intracraniana aguda e letal em coelhos.

2.2 Comparar os efeitos da administração de NaCl10% e Manitol 20%, analisando o comportamento da PAM, PIC e PPC.

3.1 Pressão Intracraniana

PIC pode ser considerada como sinônimo de pressão liquórica, sendo definida como a pressão que deve ser exercida através de uma agulha introduzida no espaço liquórico para impedir a saída de LCR.(11)

A regulação volumétrica intracraniana foi inicialmente estudada, no final do Século XVIII e início do Século XIX, por George Kellie e Alexander Monro. Em 1783, Monro estabeleceu: *“a quantidade de sangue no interior do crânio deve ser a mesma, ou quase a mesma em qualquer situação, de saúde ou doença, durante a vida ou mesmo após a morte; a exceção seria quando água ou outro material for secretado dos vasos sangüíneos, nesse caso quantidade equivalente de sangue deve ser pressionada para fora do crânio”*.(38)

Em 1824, Kellie acrescentou: *“partindo dessa premissa, caso uma porção do fluido circulante for retirada do interior do crânio, seu lugar será imediatamente ocupado por outro componente de igual volume; da mesma forma, caso qualquer coisa nova ou exuberante for introduzida, haverá um deslocamento equivalente”*.(39)

Reunidas essas assertivas, surgiu a clássica doutrina de Monro-Kellie estabelecendo que o conteúdo craniano é mantido em estado de equilíbrio volumétrico entre tecido cerebral, sangue e LCR.(11)

Quinke, em 1911, introduziu a punção lombar aferindo manometricamente a pressão liquórica e descrevendo a retirada de LCR para alívio da “pressão cerebral”.(40)

Apenas em 1951, Guillaume e Janny monitorizaram de forma contínua a PIC utilizando cateter ventricular acoplado a transdutor, sistema de amplificação e registro em papel. Por ter sido publicado originalmente em francês, esse trabalho teve pouca repercussão fora da Europa.(41)

Nils Lundberg, em 1960, magistralmente apresentou seus resultados sobre monitorização contínua da PIC em 143 pacientes, a maioria acometida por tumores cerebrais, também incluindo casos de HIC benigna, infecções do SNC, trauma e distúrbios do trânsito liquórico. O registro contínuo permitiu a demonstração de grande variação na PIC não necessariamente relacionada com os achados no exame neurológico. Analisando as oscilações da PIC,

Lundberg descreveu três tipos de ondas. As ondas em platô ou do tipo A, consistem em elevações abruptas da PIC até valores de 50 mmHg ou superiores, com duração de 5 a 20 minutos, seguidas por redução até níveis próximos do normal. Elevações transitórias de até 30 mmHg, com queda quase imediata e repetição a cada um ou dois minutos, foram associadas a respiração em alguns casos e denominadas como ondas do tipo B. O terceiro padrão, ondas tipo C, consiste em oscilações rítmicas, com frequência de cinco a seis por minuto e corresponde às alterações da pressão arterial durante o ciclo cardíaco.(42)

Langfit e Kassel, no período entre 1964 e 1969, realizaram experimentos sobre hidrodinâmica craniana em animais submetidos a HIC induzida por infusão intracraniana de líquidos ou pela insuflação de balões. A existência de gradientes tensionais durante o crescimento de lesões supratentórias foi demonstrada com a aferição simultânea das pressões ventricular, na cisterna magna e na cisterna lombar. Observaram que com o aumento da pressão intraventricular, as pressões infratentorial e lombar inicialmente aumentam, passam por fase de platô e em seguida diminuem. O fenômeno é explicado pela existência de compartimentos cranianos criados pela tenda do cerebelo e pelo surgimento de hérnias cerebrais internas que bloqueiam o trânsito liquórico.(43)

Apesar do processo de herniação transtentorial com repercussão sobre o tronco cerebral e função pupilar ter sido previamente descrito em animais e humanos, coube a Langfit o crédito por mostrar a ocorrência das alterações na PIC durante esse fenômeno.(44)

A partir da Década de 1970, a monitorização da PIC, legado dos estudos de Langfit e Lundberg, encontrava-se inserida na rotina neurocirúrgica inclusive sendo aplicada no seguimento pós-operatório.(1)

3.1.1 Pressão intracraniana: Aspectos físicos

Pressão é definida como força por unidade de área. Apesar da unidade de medida no Sistema Internacional (SI) para pressão ser o pascal (Pa), definida como 1 newton/m², rotineiramente, a pressão é aferida em milímetros de mercúrio (mmHg) ou milímetros de água (mmH₂O). Essa

convenção parte do princípio que toda coluna líquida exerce pressão em sua base proporcional ao peso da coluna, à densidade do fluido e à força gravitacional, como as duas últimas são constantes, é possível utilizar a altura da coluna como unidade de medida de pressão.(11)

O espaço liquórico constitui sistema hidrodinâmico e, portanto, a PIC depende de parâmetros comuns a qualquer sistema desse tipo, a saber: o volume fluido interno, a elastância do sistema, a pressão atmosférica e a orientação do eixo crânio-espinhal em relação ao vetor de força gravitacional. A PIC resulta da soma da pressão atmosférica, da pressão hidrostática e da pressão de enchimento.(2)

A pressão atmosférica é transmitida ao encéfalo pelos vasos sangüíneos, portanto a PIC absoluta sofre influência de acordo com a altitude, no entanto como a PIC na prática é aferida considerando a pressão atmosférica como zero, essa variação é ignorada.(11)

A contribuição da pressão hidrostática para a PIC corresponde ao peso do conteúdo líquido ou tissular acima do ponto de aferição dividido pela área de secção transversa do sistema nesse mesmo ponto. Exemplificando, a pressão liquórica lombar é maior na posição sentada que no decúbito dorsal, em virtude da variação na orientação do sistema em relação ao vetor gravitacional.(2)

Por fim, a pressão de enchimento é determinada pelo volume do conteúdo intracraniano e pela capacidade de expansão das estruturas continentes (estorjo dural, estruturas ósseas).(2)

Para compreensão e previsão do comportamento da PIC frente às diversas situações patológicas é essencial estabelecer dois parâmetros físicos adicionais: elastância e complacência. Elastância descreve a alteração da pressão por unidade de alteração no volume do sistema. Complacência é definida, arbitrariamente, como o inverso da elastância. A elastância resulta da combinação entre as capacidades de distensão do continente e de deslocamento do conteúdo. Simplificando, a elastância e a complacência de um sistema descrevem a capacidade de compensação (manutenção da pressão estável) a medida que volume é adicionado.(2, 11)

Apenas duas formas de compensação são possíveis: expansão do continente ou diminuição no volume do conteúdo. Esses mecanismos de

compensação são observados em situações clínicas como no aumento do perímetro craniano em crianças hidrocefálicas (expansão do continente) e diminuição do volume ventricular em pacientes com edema cerebral (perda de volume).(11)

3.1.2 Fisiologia da Pressão Intracraniana

O limite superior da PIC normal em adultos é usualmente considerado como 15 mmHg, com a maioria dos indivíduos apresentando valores entre 5 e 10 mmHg. Elevações intensas transitórias podem ocorrer durante a tosse ou esternutação quando a PIC alcança 30-50 mmHg e rapidamente retorna aos níveis basais.(4, 11)

A curva da PIC é pulsátil sendo dividida em três componentes principais (Figura 1). A linha basal ou valor médio é rotineiramente considerado como PIC; os dois componentes pulsáteis ou rítmicos sobrepostos à linha basal resultam das atividades cardíaca e respiratória que originam alterações cíclicas no volume sangüíneo cerebral. A contração do ventrículo cardíaco esquerdo gera o componente cardíaco com frequência similar à frequência do pulso arterial periférico enquanto a contribuição respiratória surge das flutuações na pressão arterial e na drenagem venosa cerebral resultantes das variações nas pressões intratorácica e intrabdominal durante o ciclo respiratório. Durante a inspiração há queda na pressão arterial e aumento na drenagem venosa cerebral o que reduz o volume sangüíneo cerebral.(45, 46)

Observando a curva da PIC mais detalhadamente, cada onda possui cinco pequenos picos, três dos quais são relativamente constantes: a onda de percussão, a onda de pulso e a onda dicrótica (Figura 2). A onda de percussão é a mais constante em amplitude e deriva das pulsações das artérias intracranianas; a onda de pulso tem formato mais variado, surgindo da elastância cerebral e, finalmente, a onda dicrótica corresponde ao nó dicrótico da curva da pressão arterial resultante do fechamento da válvula pulmonar.(45, 46)

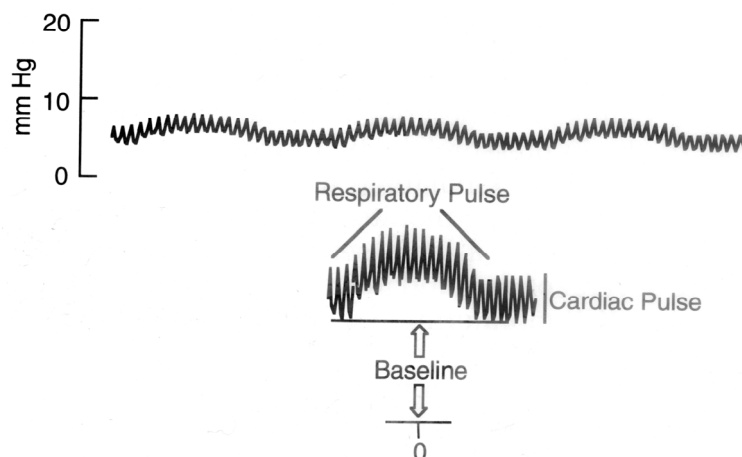


Figura 1: Curva normal da PIC. A linha basal é afetada pela atividade rítmica cardiorrespiratória. A PAM flutua com a frequência cardíaca causando pulsação rápida e de baixa amplitude enquanto o ciclo respiratório causa oscilações de maior amplitude e menor frequência.(11)

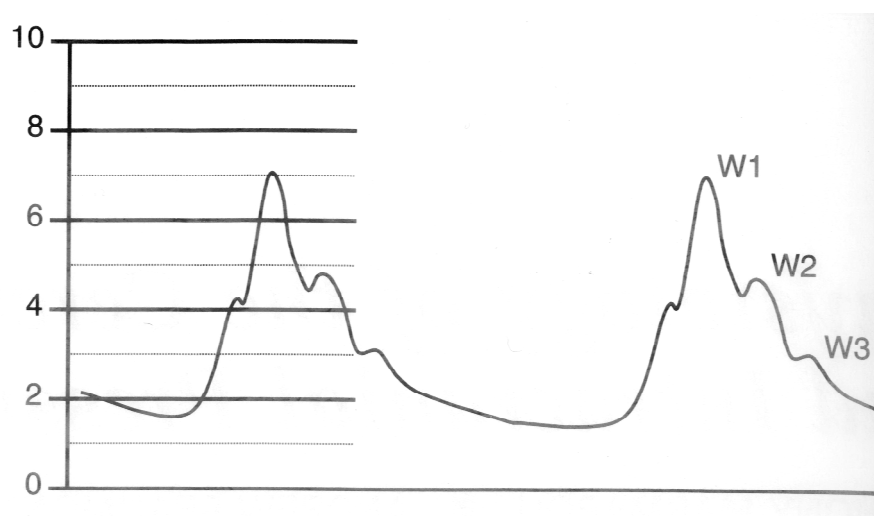


Figura 2: Registro detalhado da PIC. A onda é decomposta em três oscilações distintas, W1 onda de percussão, W2 onda de pulso, W3 onda dicrótica.(11)

No indivíduo saudável, a PIC basal e a amplitude dos componentes pulsáteis da PIC permanecem constantes, apesar da variedade de perturbações transitórias. Essa estabilidade surge pelo espaço intradural crânio-espinhal ser praticamente constante em volume e o seu conteúdo ser

praticamente não compressível; ou seja, existe situação de equilíbrio volumétrico postulada pela doutrina de Monro-Kelie.(11)

A equação abaixo representa esse equilíbrio, o incremento no volume em qualquer elemento ou o acréscimo de volume anormal (V_{outros}) deve ser compensado pela redução dos elementos restantes para que o volume total permaneça inalterado.(11)

$$V_{\text{espaço intracraniano}} = V_{LCR} + V_{\text{sangue}} + V_{\text{cerebral}} + V_{\text{outros}} = \text{CONSTANTE}$$

3.1.3 Fisiopatologia da Hipertensão Intracraniana

Uma série de entidades nosológicas como trauma, hemorragias espontâneas, neoplasias, hidrocefalia e edema cerebral causam mudanças no volume intracraniano gerando elevações da PIC com particularidades fisiopatogênicas.(11)

O trauma crânio-encefálico constitui a causa mais comum de HIC. Durante lesão cerebral traumática, o volume intracraniano aumenta pela presença de edema cerebral, hematomas intracranianos ou por perda da autorregulação do FSC e hiperemia.(47)

A hemorragia causada pela ruptura de aneurismas intracranianos difere de outras hemorragias intracranianas. O sangramento eleva instantaneamente a PIC até valores próximos da PAM, reduzindo criticamente a PPC. Essa elevação da PIC resulta da coleção hemática intracraniana, do aumento da FSC e de reação vasomotora reflexa ao sangramento.(11)

Neoplasias intracranianas causam lento aumento no volume intracraniano, permitindo alterações compensatórias e mantendo a PIC em faixa próxima da normalidade mesmo na presença de grandes lesões. No entanto, essa situação de equilíbrio pode ser prejudicada pela ocorrência de hemorragias intratumorais ou por obstruções agudas do fluxo liquórico. Os pacientes frequentemente experimentam episódios matinais de cefaléia e êmese que podem ser explanados pela variação circadiana na produção do LCR e pelo aumento da pressão hidrostática durante o período de decúbito noturno.(11)

Diversas situações podem cursar com edema cerebral, definido como aumento no conteúdo hídrico do tecido cerebral. Klatzo introduziu os termos edema citotóxico e vasogênico para denominar o acúmulo de água intracelular ou intersticial, respectivamente.(48)

Recentemente, a validade dessa classificação foi questionada sendo ressaltada a importância do estado da BHE. Esse questionamento surgiu pela observação de que mesmo nos casos de edema citotóxico, a água intracelular acumulada geralmente origina-se do interior dos vasos sanguíneos através da BHE lesada. De forma similar lesão citotóxica nos componentes da BHE poderia iniciar o processo de edema vasogênico. Portanto, os edemas citotóxico e vasogênico não seriam entidades separadas e a classificação baseada nos termos BHE lesada ou aberta e BHE intacta ou fechada pode ser válida.(49)

Apesar das diferenças fisiopatogênicas, os efeitos de elevação da PIC e redução da PPC são comuns às diversas situações nosológicas, portanto o comportamento do sistema hidrodinâmico intracraniano pode ser expresso através da relação gráfica entre pressão e volume.(2, 50)

Ryder e cols. demonstraram que no adulto normal, a relação entre volume intracraniano e PIC não é linear, comportando-se como curva hiperbólica (Figura 3). Na porção plana da curva, aumentos no volume afetam discretamente a PIC, em virtude dos mecanismos compensatórios, essa região da curva é denominada como período de compensação espacial. A partir do momento no qual os mecanismos compensatórios falham, a curva ascende exponencialmente atingindo o período de descompensação espacial, ou seja, pequenos acréscimos no volume acarretam acentuadas elevações na PIC. Em patamares tensionais acima de 50 mmHg, com a PIC aproximando-se da PAM, a curva perde a inclinação tornando-se plana, portanto o aspecto completo da curva seria sigmóide e não hiperbólico.(50)

A complacência do sistema pode ser calculada dividindo-se a variação do volume pela variação da pressão ($\Delta V/\Delta P$) o que representa medida da inclinação da curva. Em outras palavras, no período de compensação espacial, a inclinação é mínima e a complacência máxima, com a progressão para o período de descompensação espacial, a inclinação aumenta e a complacência atinge valores mínimos. Outra expressão gráfica possível para

complacência, consiste em utilizar escala logarítmica para pressão, obtendo-se como efeito uma linha reta (Figura 3). A inclinação dessa reta é o índice pressão-volume (IPV), ou seja o volume necessário para elevar a PIC em 10 vezes. Em adultos normais, o IPV varia de 25 a 30 ml, valores abaixo de 13 ml são considerados patológicos, com exceção em crianças abaixo dos 10 anos de idade que apresentam 10 ml como valor médio. Clinicamente, o IPV pode ser aferido através do acompanhamento da PIC durante infusão ou retirada de pequenas quantidades de fluido do sistema liquórico.(11, 47)

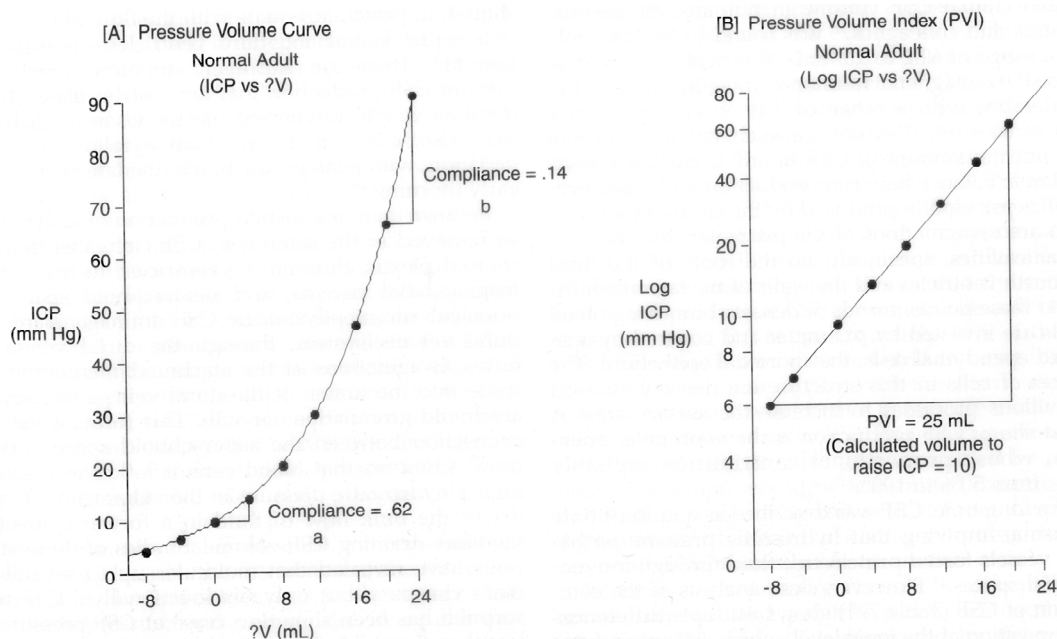


Figura 3: Curva pressão-volume e índice pressão-volume demonstrando o comportamento da PIC em resposta à adição de volume intracraniano.

A, curva descreve a variação da complacência nas fases de compensação espacial (a) e descompensação espacial (b).

B, registro logarítmico da PIC, permitindo o cálculo do índice pressão-volume.(11)

3.2 Métodos de Monitorização da PIC

Após a descrição do sistema de Lundberg, constituído por cateter intraventricular conectado a transdutor tensional, amplificador de sinal e registro gráfico; outros métodos de monitorização da PIC foram

desenvolvidos. Atualmente, vários sistemas são comercialmente disponíveis permitindo a monitorização epidural, subdural, intracerebral e intraventricular, apesar da mensuração intraventricular permanecer como padrão ouro e a opção epidural encontrar-se em desuso. Esses sistemas variam de acordo com o método de transdução de pressão e apresentam características estáticas e dinâmicas peculiares.(4, 51, 52)

A linearidade, a sensibilidade, a acurácia, a frequência de resposta e a flutuação do zero constituem as principais características consideradas ao avaliarmos os diversos sistemas de mensuração.(52)

Qualquer sistema apresenta fenômeno de flutuação ou deriva do zero causado por oscilações de temperatura ou umidade dependentes do mecanismo de aferição tensional. Geralmente, os fabricantes admitem deriva de 1 a 2 mmHg por dia, o que é insignificante caso a mesma seja aleatória; no entanto no caso da flutuação ser sistemática em qualquer direção, a eficácia do sistema torna-se questionável.(52)

Idealmente os sistemas deveriam permitir a confirmação do zero durante sua utilização *in vivo*; na impossibilidade dessa verificação, a deriva do zero deve ser avaliada em laboratório e em estudos clínicos o que pode ser realizado mantendo-se o sensor na altura do ponto de referência ao retirá-lo do paciente e observando-se a oscilação da leitura.(52)

A linearidade consiste em não haver diferença entre o registro do sistema e a pressão real, devendo existir correlação linear independente da direção ou da magnitude das alterações da pressão aferida. Raramente constitui problema nos sistemas de aferição tensional, no entanto em alguns modelos baseados em fibra ótica essa característica merece atenção por ser necessário algoritmo de correção de acordo com escala de pressão calibrada para assegurar a linearidade.(4, 52)

A sensibilidade da maioria dos sistemas encontra-se estabelecida em 1 mmHg, o que é suficiente para a monitorização clínica rotineira. Entretanto, em situações específicas resolução melhor pode ser necessária; como por exemplo, durante a medição da complacência crânio-espinhal utilizando a injeção ou retirada de pequenos volumes de LCR. Nesse caso, em pacientes com complacência elevada, mínimas elevações da PIC devem ser

adequadamente registradas ou variação significativa na aferição da complacência é produzida.(4, 52)

A acurácia de um sensor é determinada realizando comparação com sistema estabelecido como “padrão-ouro”. No caso da PIC, o ponto de aferição ideal é o intraventricular. Evidentemente, ao comparar os sistemas baseados em sítio de aferição único, admite-se a inexistência de gradiente tensional no interior do crânio o que pode não ser válido na presença de lesões focais. A simples comparação do valor absoluto de leitura dos sistemas pode levar ao erro, sendo preferível calcular a diferença entre os sistemas para cada leitura e em seguida determinar o intervalo de confiança de 95% para essa diferença.(4, 52)

De acordo com a natureza do cateter-transdutor, os sistemas podem ser separados em duas classes: os fluido acoplados e os não-fluido acoplados. Os primeiros são preenchidos por líquido em toda a extensão do cateter, a pressão é transmitida pelo fluido até o transdutor, a segunda classe descarta essa necessidade. O método de aferição de Lundberg constitui o clássico sistema fluido acoplado com localização intraventricular do cateter.(42)

Algumas variações foram descritas, sobretudo para aplicação nos casos de impossibilidade da punção ventricular. O cateter pode ser localizado em topografia subdural sobre a superfície cerebral, no entanto para pressões superiores a 30 mmHg, o registro é prejudicado ocorrendo erro progressivo.(53)

Alternativas para a aferição subdural foram descritas utilizando a inserção de parafuso canulado no crânio com abertura da dura mater subjacente, porém a mesma tendência de erro para leituras acima de 30mmHg foi demonstrada.(4, 51, 54)

Inúmeros dispositivos não-fluido acoplados foram desenvolvidos utilizando transdutores eletrônicos miniaturizados ou com o uso de fibra ótica conectada a sensor externo que avalia as alterações na reflexão da luz convertendo-as em registro de pressão. Pelo fato de dispensarem o preenchimento do cateter com líquido, esses sistemas possibilitam a aferição da PIC com cateter de localização intraparenquimatosa, tornando desnecessária a punção ventricular.(4, 55-57)

A tabela abaixo compara as principais características de três sistemas de monitorização da PIC não-fluido acoplados comercialmente disponíveis em nosso meio.

Tabela 1: Comparação entre três sistemas comerciais de monitorização.

Características	Sistemas		
	Codman	Camino	Spiegelberg
Fabricante	Codman&Shurtleff®	Integra NeuroSciences®	Aesculap®
Elemento sensor	Microchip em silicone	Fibra óptica	Balonete inflável
Localização do transdutor	Extremidade intracraniana do cateter	Extremidade extracraniana do cateter	Unidade externa
Material	Nylon, silicone	Fibra óptica, silicone	Tecoflex
Faixa de pressão	-50 a +250mmHg	-10 a +250mmHg	-10 a +100mmHg
Desvio do zero	3mmHg/24h	1 a 2mmHg/24h	Não aplicável, calibração automática a cada hora
Frequência de resposta	10Hz	33Hz	Não descrita
Calibração do zero	Atmosférica, antes da inserção	Atmosférica, antes da inserção	Atmosférica, realizada a cada hora

3.3 Tratamento da hipertensão intracraniana

A definição numérica de HIC nunca foi conclusivamente estabelecida, ou seja, o valor crítico da PIC que determinaria o início do tratamento ainda é desconhecido. Geralmente, o limite máximo de 20 mmHg é considerado aceitável pela grande maioria dos autores, no entanto, o valor ideal certamente depende de características individuais do paciente e varia com o tempo.(13)

O tratamento da HIC, independente da causa, consiste no emprego de três estratégias: procedimentos cirúrgicos (remoção de lesões ou craniotomias descompressivas), estabilização da barreira hemato-encefálica (BHE) ou depleção do conteúdo hídrico cerebral. Inúmeras abordagens terapêuticas foram empregadas para seguir essas estratégias como: hiperventilação controlada, elevação do decúbito, manutenção da drenagem venosa, drenagem de LCR, diuréticos de alça ou osmóticos e barbitúricos. No entanto, essas opções têm limitações. O efeito da hiperventilação é transitório

e, se usado indiscriminadamente, pode causar lesão isquêmica. Drenagem de LCR através de cateteres intraventriculares, apresenta os riscos de infecção e hemorragia focal. Barbitúricos causam depressão cardiovascular, imunossupressão e coma prolongado. A administração de diuréticos osmóticos pode causar desidratação e falência renal, além de hipertensão intracraniana rebote quando usados repetidamente.(5)

A HIC grave origina o desenvolvimento de isquemia cerebral quando a redução do FSC atinge valores insuficientes para manter o metabolismo e a função cerebral normais. A diminuição da PPC por redução da PAM também pode resultar em isquemia cerebral caso a habilidade do tecido para aumentar a extração de oxigênio seja superada. Nessa situação, uma cascata de eventos contribuí para o aumento da área isquêmica e da PIC por edema citotóxico e intersticial. A lesão isquêmica desvia o metabolismo neuronal para a via anaeróbia com aumento da produção de ácido láctico intracelular, diminuição do estoque de fosfatos, liberação de aminoácidos excitatórios e ruptura da barreira hemato-encefálica.(3)

A isquemia cerebral pode ser global (completa e incompleta) ou focal. A isquemia global completa (FSC nulo) afeta todo o encéfalo determinando falha na membrana celular com bloqueio da bomba iônica. Na isquemia global completa com 15 minutos de duração seguida por reperfusão existe alteração rápida do metabolismo cerebral com diminuição na concentração de fosfocreatina, aumento na concentração de lactato tecidual, diminuição do pH intracelular e aumento gradual dos ácidos graxos livres.(3)

A isquemia global incompleta ocorre quando a PPC atinge valores inferiores aos suportados pela auto-regulação, como ocorre na hipotensão arterial sistêmica profunda; podendo ser tão lesiva quanto a isquemia global completa devido à suplência inadequada de O₂, resultando em metabolismo anaeróbico.(3)

A isquemia cerebral focal é restrita a um território vascular, constando de duas áreas distintas: a central, densamente isquêmica, na qual ocorrem alterações metabólicas semelhantes à isquemia completa e a perifocal (área de penumbra isquêmica) com perfusão diminuída, porém ainda detectável, dos vasos colaterais, com metabolismo parcialmente interrompido mas onde as células se mantêm viáveis quando ocorre a restauração do FSC. A

abertura de vasos sanguíneos colaterais ocorre dentro de minutos depois da oclusão de um vaso principal. No centro da área isquêmica, os neurônios são prejudicados seletivamente, mas as células gliais são poupadas se o FSC é retornado dentro de uma hora.(3)

O aumento do FSC regional nas proximidades da área isquêmica pode ser conseguido com o aumento da PPC. Agentes inotrópicos podem manter ou aumentar a pressão sanguínea sistêmica provocando aumento do FSC da área isquêmica.(3)

Deve-se, ainda, diferenciar a hipóxia isquêmica ou anoxia, causada por redução do FSC da hipóxia hipóxica causada por baixa arterial da pressão parcial arterial de O_2 ou ainda da hipoxia anêmica (hematócrito baixo ou envenenamento por monóxido de carbono).(3)

O tratamento de pequenos aumentos da PIC previne o desenvolvimento de HIC incontrolável e a ocorrência de herniação. Experiências clínicas têm mostrado que lesões na fossa temporal podem resultar em herniação uncal com PIC normal. O tratamento cirúrgico imediato deve ser considerado em todos os pacientes com PIC entre 10 e 15 mm Hg e lesão temporal potencialmente cirúrgica. A monitoração contínua da PIC e da PPC é vital, e descompressão é obrigatória se a PIC superar 25mmHg.(2, 3, 11, 58)

As medidas clínicas para tratamento da PIC em UTI iniciam-se com medidas preventivas como: elevação no dorso do leito a 30°; manutenção do paciente em alinhamento neutro, evitando flexões, extensões e movimentos laterais cérvico-cranianos; manutenção de vias aéreas pervias e ventiladas para boa difusão de O_2 pulmonar; tratamento das alterações hemodinâmicas cerebrais e hiperventilação leve (30 – 35 mm Hg) em situações de hiperemia.(2, 3, 11)

Hiperventilação controlada produzindo hipocapnia é eficaz em curto prazo para reduzir a PIC por diminuição do FSC e do VSC. Quando a $PaCO_2$ diminui, os vasos cerebrais se contraem até a ocorrência da vasoconstrição que é atingida com $PaCO_2$ de aproximadamente 20 mm Hg. Se a $PaCO_2$ diminui abaixo de 18-20 mm Hg, pode ocorrer isquemia. A hiperventilação poderia exercer efeito protetor na isquemia cerebral focal por vasoconstrição vascular cerebral, desviando sangue do tecido normal para a área isquêmica.

Hiperventilação iniciada antes da isquemia focal experimental tem mostrado diminuição da incidência de infarto cerebral, contudo, não tem efeito após o desenvolvimento da isquemia. Contrariamente, tem sido referido que aumentando a PaCO_2 melhora o FSC em áreas de isquemia. Em virtude destes conflitos relatados, hiperventilação raramente é usada como método para melhorar a evolução da isquemia cerebral focal, exceto na presença de HIC.(2, 3, 11, 13, 59)

Proteção cerebral pode ser obtida utilizando terapia supressiva metabólica com sedativos. O coma barbitúrico deve ser ajustado por meio de registro eletrencefalográfico até a ocorrência de supressão da atividade elétrica cerebral, devendo ser evitada a isoeletricidade durante a infusão. A administração de barbitúrico causa vasoconstrição hipometabólica, mas, os efeitos hipotensivos dos barbitúricos podem requerer suporte inotrópico para prevenir a queda da PPC. Coma barbitúrico profilático tem sido usado para tratar HIC, porém, o uso desta técnica como método de proteção cerebral no TCE tem sido criticado.(2, 3, 11, 13, 19, 60)

A terapia por hipotermia tem capacidade para proteger o encéfalo e outros órgãos vitais durante períodos de diminuição ou ausência da oferta de oxigênio, sendo bem conhecida e usada cotidianamente durante cirurgia cardíaca. A teoria da proteção cerebral hipotérmica foi baseada no fato da hipotermia empiricamente retardar os processos que conduzem à perda irreversível da função ou morte celular. Assume-se que a habilidade da hipotermia para proteger contra lesão isquêmica deve-se à capacidade para diminuir o metabolismo cerebral global, diminuindo o consumo de substância de alta energia e o acúmulo metabólico tóxico. Outros mecanismos para esse efeito protetor têm sido propostos envolvendo: homeostase iônica, neurotransmissão excitatória, fluxo de cálcio e potássio, função enzimática, produção de radicais livres, peroxidação lipídica e estabilização de membrana. A intensidade ideal da hipotermia ainda não foi definida, há tendência para utilização de hipotermia leve com diminuição de 2 a 6°C na temperatura cerebral.(2, 3, 11-13)

Na presente monografia, será revisada especificamente a terapia osmótica para HIC, centrando a discussão sobre as diferenças entre agentes habituais como o manitol e a solução salina hipertônica (SSH).

3.3.1 Terapia osmótica

Diuréticos osmóticos como a uréia, o glicerol e o manitol são comumente utilizados para reduzir a PIC. Esse efeito depende da criação de gradiente osmótico através da BHE intacta para desidratar o tecido cerebral normal e de rápida eliminação renal da água adicionada ao espaço intravascular. Apesar da pronta redução da PIC, a terapia osmótica tem efeitos transitórios, em algumas horas o gradiente osmótico diminui a medida que os solutos são excretados, metabolizados ou alcançam equilíbrio de concentração com o cérebro. Efeitos adversos como distúrbios hidroeletrólíticos, hipovolemia e hiperosmolaridade são comuns, especialmente quando no emprego repetido e prolongado.(61)

A osmoterapia pode ser definida como o uso de soluções osmoticamente ativas para reduzir o volume do conteúdo intracraniano. A administração de agentes osmóticos ocupa lugar central no tratamento da HIC, reduzindo de forma efetiva a PIC.(6, 15)

O agente osmótico “ideal” deve atender às seguintes exigências:(6)

- 1.distribuição adequada no espaço intersticial dos tecidos cerebrais;
- 2.não atravessar a barreira hemato-encefálica (BHE);
- 3.possuir baixo peso molecular, pois as altas concentrações intravasculares requeridas para criar o gradiente osmótico, não devem aumentar a viscosidade sangüínea;
- 4.ser biologicamente inerte;
- 5.ser atóxico;
- 6.ser passível de eliminação renal rápida.

Nos últimos 25 anos, o manitol converteu-se no fármaco de eleição para o tratamento da HIC. Recentemente surgiu grande interesse no uso de soluções salinas hipertônicas para o tratamento da HIC, com demonstração de eficácia mesmo em casos refratários ao tratamento convencional.(6, 37)

Todavia, os mecanismos de ação e a correta aplicação clínica são motivos de controvérsia. Os efeitos dos agentes osmóticos são complexos e não seletivos, ao mesmo tempo que reduzem o volume do parênquima cerebral (lesionado e normal) atuam sobre a circulação sistêmica e sobre a dinâmica do LCR.(6)

A primeira descrição dos princípios da osmoterapia aplicada ao SNC é atribuída a Weed e McKibben em 1919. Ao tentar medir o transporte de sódio do sangue para o LCR, esses autores não completaram seu experimento pela impossibilidade de extrair LCR da cisterna lombar após a administração intravenosa de altas doses de NaCl. Ao administrar água destilada, observaram o efeito oposto, comprovando os efeitos diretos do plasma osmoticamente alterado sobre o parênquima do SNC.(6)

As tentativas iniciais de aplicação clínica foram infrutíferas em virtude das vias de administração (oral ou retal) requerendo grandes volumes de soluções osmoticamente ativas. Em 1927, Fremont e cols., padronizaram a administração intravenosa de soluções hipertônicas de uréia. Uma década mais tarde, Hughes demonstrou que soluções concentradas de proteínas plasmáticas humanas reduzem a PIC; contudo a possibilidade de reações alérgicas e o alto custo do preparo, limitaram o emprego dessa terapia “oncótica”.(6, 61)

Javid, em 1961, apresentou série clínica atestando a eficácia da uréia intravenosa em reduzir a PIC em diversas situações clínicas.(62)

Em 1962, observou-se que a utilização do manitol era tão efetiva quanto a uréia hipertônica, com as vantagens de não induzir êmese, diarreia, hemoglobinúria, alterações da coagulação, estabilidade superior em solução, preparo simples e apresentar efeito rebote menos intenso.(63)

Na década de 1970, os efeitos reológicos do manitol foram descritos e considerados potencialmente benéficos para o tratamento da isquemia cerebral.(64, 65) Posteriormente, várias publicações questionaram o mecanismo de ação da osmoterapia com manitol, enfatizando que ações sobre a hemodinâmica cerebral seriam mais importantes que a diurese osmótica.(66, 67)

Em seguida, serão revisados os agentes osmóticos utilizados no presente estudo experimental (manitol e SSH) ressaltando as diferenças farmacológicas entre os mesmos.

3.4 Manitol

Atualmente, manitol a 20% é considerado o agente de escolha para aumentar a osmolaridade vascular sendo mais utilizado que a uréia a 30% ou o glicerol a 10%, em virtude das concentrações plasmática e cerebral desses últimos alcançarem equilíbrio mais rapidamente. Glicerol pode causar hemólise e insuficiência renal quando utilizado de forma parenteral além de ser metabolizado e portanto possuir efeitos mais transitórios que os do manitol.(68)

A associação de diuréticos de alça como a furosemida ou o ácido etacrínico potencializa a ação do manitol sobre a PIC com os riscos de acentuar a desidratação e a expoliação de potássio. A furosemida trabalha sinergicamente com o manitol para remover água livre e portanto estaria melhor indicada em pacientes com sobrecarga de volume circulante. Apesar da furosemida também reduzir a produção de LCR, esse efeito provavelmente não contribui para a redução aguda da PIC.(69, 70)

Apesar da popularidade da terapia osmótica com manitol, série de questões permanece em aberto sobre os mecanismos de ação, dose ideal e melhor regime de administração desse agente.(71)

A dose do manitol foi inicialmente extrapolada da dose estabelecida para a uréia, com variação na faixa de 0,25 a 2 g/kg/dose descrita na literatura.(63, 71, 72)

Marshall, em 1978, comparou três regimes de administração de manitol (0,25, 0,5 e 1g/kg/dose) em pequena série clínica de oito pacientes. Encontrou respostas similares de redução da PIC nos três grupos o que o levou a preconizar o uso de doses mais baixas, argumentando que doses menores são associadas com menor aumento na osmolaridade sérica e portanto permitem administração mais freqüente e prolongada.(71)

Albright e cols., em 1984, realizaram interessante experimento sobre os efeitos sistêmicos da terapia osmótica e oncótica em modelo criogênico canino de lesão cerebral. Os animais foram divididos em cinco grupos tratados com cristalóide (grupo controle), manitol, albumina, furosemida e albumina associada à furosemida. PIC foi significativamente reduzida em todos os grupos com exceção do controle e do grupo albumina. A redução da

PIC nos grupos manitol, furosemida e albumina/furosemida foi similar, não existindo diferença estatística. Os efeitos sistêmicos da terapia foram avaliados aferindo o balanço hídrico, o hematócrito, a PAM, a pressão capilar pulmonar, a concentração plasmática de vasopressina e o clearance de água. Balanço hídrico negativo sem aumento no hematócrito ou na concentração de vasopressina ocorreu apenas no grupo albumina/furosemida. Os autores concluíram que a associação de albumina e diurético, denominada como terapia oncodiurética, teria efeitos cerebrais similares aos do manitol e furosemida sem os efeitos sistêmicos deletérios desses últimos.(61)

O uso rotineiro de doses de manitol na faixa de 0,5g/kg foi questionado por Cruz e cols. em vários trabalhos clínicos, controlados e randomizados com resultados em mortalidade e morbidade surpreendentes. Propondo o emprego de altas doses de manitol (1,2g/kg) esses autores demonstraram drástica redução na mortalidade para pacientes com baixa pontuação na escala de coma de Glasgow e sinais clínicos de disfunção do tronco encefálico.(72-74)

Apesar de adequado desenho do estudo, os trabalhos de Cruz e cols., levantaram polêmica sobre a validade de trabalhos conduzidos em instituições isoladas que obrigatoriamente deveriam ser replicados em estudos multicêntricos para aceitação universal. Os impressionantes resultados desse tratamento com elevadas doses de manitol, como a redução da mortalidade de 66,7% para 39,1% em pacientes com lesão difusa e em iminência de morte encefálica ainda não foram reproduzidos por outros autores.(75)

Em 1986, Smith e cols. realizaram estudo comparando administração intermitente, durante a elevação da PIC, com a administração contínua do manitol. Oitenta pacientes vítimas de TCE e admitidos em coma foram randomizados em dois grupos. Apesar dos dois grupos serem submetidos a monitorização da PIC, apenas em um deles a administração do manitol foi guiada pelos níveis da PIC sendo indicada quando maior que 25 mmHg na dose de 0,75. No segundo grupo o manitol foi administrado a cada duas horas na mesma dose durante 96 horas. Não houve diferença significativa no tocante à mortalidade ou ao status neurológico de alta entre os dois grupos.(76)

Além da atuação osmótica, os efeitos hemodinâmicos e hemorreológicos do manitol foram intensamente estudados persistindo dúvidas sobre a real atuação sobre a PIC, PAM, PPC e fluxo sanguíneo cerebral (FSC), certamente diversidade fisiopatológica dos modelos experimentais e situações específicas dos diversos trabalhos.(61, 63, 66-81)

Brown e cols. em 1979, utilizando modelo de trauma craniano penetrante em macacos, avaliaram os efeitos do manitol comparando administração precoce *versus* administração tardia uma hora após a lesão. Melhora importante na PAM, PPC, FSC e consumo cerebral de oxigênio foi demonstrada, sendo desproporcional quando comparada ao grau de redução da PIC. Os autores concluíram que a atuação terapêutica do manitol poderia estar diretamente relacionada aos seus efeitos hemodinâmicos além da conhecida atuação sobre a PIC.(77)

Em 1983, Muizelaar e cols. defenderam a redução do volume sanguíneo cerebral por vasoconstricção como mecanismo de ação alternativo para o manitol. Utilizando técnica experimental de “janela” craniana em gatos, estudaram o diâmetro arteriolar pial, a viscosidade sanguínea e a PIC após o uso de 1 g/kg de manitol. Forte correlação entre os três parâmetros foi observada. Os autores propuseram que a redução da viscosidade sanguínea com o emprego do manitol elevaria o FSC. Em resposta, haveria vasoconstricção cerebral para manter o FSC constante, de forma análoga ao fenômeno de auto-regulação.(66)

Ampliando sua hipótese, Muizelaar estudou os efeitos do manitol em série de pacientes vítimas de TCE grave divididos em dois grupos de acordo com a preservação do fenômeno de auto-regulação vascular cerebral testada por infusão de fenilefrina. No grupo com auto-regulação intacta, a PIC foi reduzida em 27,2% e o FSC não foi alterado. No segundo grupo, a PIC foi reduzida em apenas 4,7% e o FSC aumentou em 17,9%. A explanação proposta para esses achados afirma que o fenômeno de auto-regulação é mediado por alterações no nível de adenosina em resposta a mudanças na disponibilidade de oxigênio no tecido cerebral. O decréscimo da viscosidade sanguínea após o uso de manitol aumenta o transporte de oxigênio; caso a auto-regulação esteja intacta, os níveis de adenosina diminuem resultando em vasoconstricção e manutenção do FSC. Na ausência da auto-regulação,

não ocorre essa vasoconstrição reflexa que incrementa a redução da PIC.(67)

Em 1985, Mendelow e cols. avaliaram os efeitos do manitol sobre o FSC e a PPC em série de 55 pacientes vítimas de trauma, comparando os portadores de lesão difusa com os que apresentavam lesões focais. A infusão de manitol (0,25 a 0,5 g/kg) consistentemente reduziu a PIC e elevou a PPC e o FSC. Não houve correlação entre os níveis basais do FSC e a PIC, a PPC ou a pontuação na escala de coma de Glasgow. Apenas quatro pacientes apresentaram FSC em níveis isquêmicos. A realização do experimento em fase tardia do trauma, quando estabilização hemodinâmica adequada já havia sido obtida, limitou o estudo ao período de reperfusão. Os autores argumentaram que o aumento do FSC poderia resultar de algum grau de perda da auto-regulação com a elevação da PPC causando acréscimo passivo do FSC. O registro de incremento no FSC em todos os pacientes com níveis elevados de PIC sugeriu que o efeito osmótico seria predominante nesses casos.(78)

Nath e Galbraith, em 1986, demonstraram, *in vivo*, a capacidade do manitol reduzir o conteúdo hídrico cerebral. Em 13 pacientes foram realizadas biópsias cerebrais na substância branca adjacente a hematomas intracerebrais traumáticos. As biópsias foram realizadas antes e após a administração de manitol (0,28 g/kg) e submetidas à mensuração da gravidade específica por método gravimétrico em coluna graduada. O manitol efetivamente aumentou a gravidade específica das amostras, provavelmente por redução no conteúdo de água no tecido.(79)

O regime de administração do manitol em múltiplas doses com horários fixos foi criticado por Kaufmann e Cardoso em 1992. Esses autores utilizaram modelo de lesão cerebral criogênica em cães determinando a concentração de manitol radiomarcado no tecido cerebral, LCR, plasma e urina após a infusão de doses de 0,33 g/kg a cada 4 horas. Os resultados demonstraram gradiente de concentração reverso entre o tecido cerebral edematoso e o plasma, associado com a exacerbação do edema cerebral vasogênico após múltiplas doses do manitol.(81)

Maiorello e cols. utilizando técnica de ressonância nuclear magnética demonstraram o acúmulo de manitol em áreas cerebrais isquêmicas com

quebra da BHE. Partindo dessa evidência questionaram o emprego do manitol para reduzir a PIC em pacientes vítimas de acidente vascular cerebral isquêmico.(82)

3.5 Solução salina hipertônica – SSH

A utilização clínica de SSH no tratamento da HIC, derivou do seu emprego na reposição volêmica de pacientes com choque circulatório pós-traumático, sendo portanto necessário breves considerações sobre a reanimação hipertônica em pacientes traumatizados.

O manejo de pacientes hipovolêmicos sofreu grande modificação nos últimos 60 anos. Em substituição à reposição com sangue total ou plasma, a infusão de grandes volumes de soluções salinas isotônicas passou a constituir a abordagem terapêutica padrão para a correção do choque hipovolêmico. Apesar dessa abordagem efetivamente reduzir a mortalidade e a frequência de complicações graves, controvérsias persistem. A solução ideal, o volume total a ser repostado, a associação de colóides sintéticos, o tempo de reposição e finalmente o emprego de soluções hipertônicas são questões especialmente discutidas.(83)

Desde o início do estudo em modelos animais, o uso de SSH na reanimação de pacientes com choque hipovolêmico é controverso. Devido à observação de importantes efeitos hemodinâmicos como aumento da pressão arterial, do débito cardíaco, do transporte de oxigênio, do fluxo mesentérico e coronário, além do aumento da contratilidade miocárdica e redistribuição do líquido extracelular com a infusão de pequenos volumes de SSH, esta mostrou-se potencial aliada no tratamento do choque hipovolêmico traumático.(9, 84-86)

O tema ganhou impulso na década de 1980, quando isolada ou associada a colóides foi testada no tratamento inicial de reposição volêmica do choque hemorrágico induzido por traumatismos. Os resultados de melhora precoce do estado hemodinâmico, diminuição da necessidade de reposição volêmica e do emprego de hemoderivados, bem como o baixo índice de complicações, curiosamente, não foram suficientes para inserí-la no uso rotineiro da prática médica.(9, 10, 84-86)

Velasco e cols., em 1980, demonstraram que a utilização de pequenos volumes de NaCl a 7,5% (4-5 ml/kg) efetivamente corrigiu os parâmetros fisiológicos em modelo canino de choque hemorrágico grave com 40-50 ml/kg de perda sangüínea.(86)

Em 1991, estudo multicêntrico, duplo-cego e randomizado avaliou a segurança e a eficácia da administração de NaCl 7,5%, associado a colóide artificial (Dextran) em pacientes com hipotensão arterial pós-traumática. Durante 13 meses, 422 pacientes foram submetidos ao protocolo do estudo, sendo randomizados para receber 250 ml da solução hipertônica ou a infusão rotineira de grandes volumes de soluções isotônicas. Não houve diferença na mortalidade global entre os grupos, porém os pacientes submetidos a tratamento cirúrgico e tratados com SSH apresentaram menor mortalidade ($p=0,02$). (9)

Wade e cols., em 1997, revisaram através de meta-análise os estudos clínicos controlados utilizando NaCl 7,5% associado ou não a colóide artificial. O objetivo ao analisar 14 trabalhos sobre o tema foi determinar a superioridade da associação de colóide à SSH. Após analisar as taxas de sobrevivência dos diversos estudos, concluíram que a reposição hipertônica não diferia em resultados do tratamento convencional, com pequena superioridade quando colóides eram associados. Persistiu a questão se em situações específicas os vários efeitos benéficos da SSH seriam melhor observados, como nos casos com HIC concomitante.(10)

Atualmente, continua existindo polêmica sobre a superioridade ou não da reposição volêmica hipertônica em pacientes traumatizados. A reanimação com grandes quantidades de cristalóides isotônicos permanece sendo o tratamento padrão, recomendado pelo curso de Suporte Avançado de Vida no Trauma do Colégio Americano de Cirurgiões.(87)

3.5.1 Mecanismos de ação da Solução Salina Hipertônica

Considerar que a SSH atua isoladamente como diurético osmótico constitui equivocada simplificação. Evidências crescentes demonstram atividade osmótica, vasoreguladora, hemodinâmica, neuroquímica e imunológica.(8)

Em modelos animais e humanos de choque cardiogênico, séptico e hemorrágico, infusões de SSH aumentam e mantêm a PAM.(9, 20, 88) Esse efeito certamente ocorre em virtude de expansão no volume plasmático, entretanto atuação modulatória hormonal pode estar envolvida incrementando o débito cardíaco.(89)

Evidências sugerem que a primeira passagem do sangue hiperosmótico através da circulação pulmonar e que a integridade dos nervos vagos sejam essenciais para as respostas hemodinâmicas e metabólicas da reposição hipertônica. Reflexos cardiovasculares vagais, disparados por osmorreceptores da circulação cardiopulmonar, explanaria essa dependência da inervação autonômica.(84)

A existência desse componente neural é controversa, em cães submetidos a denervação pulmonar e choque hemorrágico comparados com grupo controle sem denervação, não foram observadas diferenças na resposta à infusão de SSH.(90)

O efeito desidratante da SSH melhora a perfusão aumentando o volume intravascular e diminuindo o edema em áreas críticas como o encéfalo. Esse efeito anti-edema encontra-se bem documentado em vários estudos demonstrando redução no conteúdo hídrico cerebral após o uso de SSH.(15, 24)

Apesar de outros agentes, como o manitol, possuírem a mesma capacidade de desidratar tecido edematoso, a barreira hemato-encefálica é menos permeável ao NaCl que ao manitol o que confere vantagem teórica para o emprego de SSH.(8, 14, 15, 23)

Em situações de lesão cerebral traumática ocorre disfunção vasomotora caracterizada por associação de vasoespasmo, hipoperfusão causada por edema e aumento do fluxo sanguíneo cerebral nas áreas com perda da autorregulação fisiológica.(91)

Soluções hipertônicas aumentam o diâmetro vascular, melhorando a perfusão, incrementando o volume plasmático e diminuindo a HIC causada por hiperemia. Esse efeito vasodilatador ocorre sobretudo por diminuição no edema endotelial e liberação de endotelinas.(27)

A capacidade imunomodulatória da SSH, especialmente em modelos de lesões traumáticas, foi proposta com a demonstração de redução na

aderência e migração leucocitária, alteração na produção de prostaglandinas e aumento nos níveis circulantes de cortisol e ACTH.(8, 89, 92)

Em modelo experimental de translocação peritoneal bacteriana (*E. coli*) induzida por lesão térmica, a administração de SSH reduziu a translocação e aumentou a atividade fagocítica e o *clearance* bacteriano.(93)

Essa possível imunomodulação foi aventada por Simma ao documentar menor incidência de síndrome respiratória inflamatória em crianças vítimas de trauma crânio-encefálico tratadas com SSH.(28)

A atenuação da citotoxicidade neutrofílica após reposição volêmica com SSH encontra-se adequadamente demonstrada em modelos experimentais, no entanto, a precocidade da infusão aparenta ser relevante. O modelo de resposta ao trauma conhecido como hipótese do duplo insulto estabelece que após a resposta inflamatória sistêmica inicial ocorre segundo insulto mediado pela ativação leucocitária resultando em agressão tissular desenfreada. Em pacientes traumatizados, a primeira fase desse processo ocorre entre 3 e 24 horas do trauma, com o seu máximo em torno de 12 horas. Ciesla e cols. demonstraram que SSH diminui a expressão de $\beta 2$ -integrina, a produção de superóxido dismutase e a liberação de elastase, termômetros da citada citotoxicidade, no entanto apenas quando administrada antes do fenômeno de ativação leucocitária, caso o estímulo hipertônico fosse retardado situação inversa foi observada.(94)

Como último mecanismo de ação proposto, a SSH poderia modificar o ambiente neuroquímico cerebral.(8) O acúmulo de neurotransmissores excitatórios, em especial o glutamato, ocorre por despolarização neuronal generalizada secundária ao trauma crânio-encefálico. Em segundo momento, a isquemia resulta na redução do transporte acoplado de sódio e glutamato dependente de energia, diminuindo o nível extracelular de sódio e elevando o de glutamato. O edema neuronal abre canais de glutamato sensíveis ao estiramento da membrana também contribuindo para maior concentração extracelular desse neurotransmissor, criando círculo vicioso de despolarização e acúmulo de glutamato, culminando em morte celular.(95)

Ao elevar o sódio extracelular, a infusão de SSH possivelmente interrompe essa cadeia de eventos restabelecendo a direção normal do co-

transporte sódio/glutamato e removendo o cálcio extracelular, também implicado nesse processo.(96)

3.5.2 SSH e Hipertensão Intracraniana: Estudos Experimentais

O efeito redutor na PIC das soluções hipertônicas de NaCl é conhecido desde os experimentos de Wilson e cols. em 1951. Em modelo canino de HIC, induzida por infusão intracraniana de dextrose, foram estudados os efeitos de doses isosmolares de NaCl 5,8%, Na-Lactato 11,2% e de Na-Succinato 18%. A pressão cisternal apresentou redução em torno de 10 cmH₂O após a infusão de SSH, permanecendo com valores inferiores ao inicial por cerca de 2,5-4 horas.(97)

Apesar desse estudo pioneiro, houve intervalo considerável entre essa observação inicial e a realização de estudos experimentais utilizando SSH como tratamento para HIC, provavelmente pela preferência por outros agentes hiperosmolares como manitol, glicerol e uréia.(7)

Em 1986, Gunnar e cols. aferiram a PIC em cachorros submetidos a choque hipovolêmico grave (40% de perda volêmica). Os animais foram randomizados em três grupos de tratamento: NaCl 0,9%, NaCl 3% e Dextran-40. No grupo tratado com NaCl 3%, a PIC manteve-se em níveis normais durante toda a reanimação enquanto nos outros grupos ocorreu aumento médio de 16 mmHg, sendo a diferença estatisticamente significativa.(98)

Gunnar, em 1988, induziu HIC em cachorros submetidos a choque hipovolêmico utilizando balão epidural, comparando os efeitos de NaCl 0,9%, NaCl 3% e Dextran-40. O grupo reanimado com SSH apresentou valores menores da PIC e ao exame histológico dos encéfalos redução na formação de edema cerebral.(99)

Em 1989, Gunnar acrescentou à sua série de publicações sobre SSH estudo utilizando o mesmo modelo canino de HIC e choque hipovolêmico associado a método para medir o fluxo sangüíneo cerebral (FSC). Apesar do grupo tratado com SSH apresentar redução na PIC, não houve alterações sobre o FSC.(100)

Wisner e cols., em 1990, avaliaram os efeitos da reposição hipertônica sobre o conteúdo hídrico cerebral. Modelo de HIC e choque hipovolêmico em

ratos foi empregado, comparando a reposição volêmica com Ringer-Lactato ou NaCl 6,5%. Redução na formação do edema (menor conteúdo hídrico cerebral) foi constatado no grupo tratado com SSH.(30)

Em 1992, Shackford e cols. investigaram os efeitos da tonicidade em suínos submetidos a lesão cerebral criogênica e divididos em dois grupos (infusão de Ringer-Lactato 270 mOsm/l e Na-Lactato 500 mOsm/l). A lesão produziu aumento significativo na PIC e decréscimo no FSC nos dois grupos. A manutenção com fluidos hipertônicos durante 24 horas resultou em menores valores de PIC e maiores de FSC com significância estatística. O conteúdo hídrico cerebral foi similar nos dois grupos, no entanto no hemisfério não lesado do grupo hipertônico houve desidratação significativa. Concluem que a manutenção hipertônica incrementa a complacência retirando água do tecido cerebral não lesado, sugerindo que o aumento no FSC pode resultar da desidratação do endotélio vascular e dos eritrócitos.(27)

Em 1994, a relação entre administração de sódio, PIC e formação de edema cerebral foi estudada no mesmo modelo suíno com lesão cerebral criogênica pelo grupo de Shackford. Os animais foram submetidos a HIC, associada ou não a choque hipovolêmico, e randomizados em grupos de reposição volêmica hipotônica (Ringer-Lactato, 130 mEq/l de Na) e reposição hipertônica (Na-Lactato, 250 mEq/l). Os achados indicaram correlação positiva entre a quantidade de fluido repostado, a quantidade de água livre administrada e PIC. Não houve correlação entre a quantidade de sódio infundida e PIC ou entre quantidade de fluido repostado e conteúdo hídrico cerebral. Os autores propuseram que o incremento na complacência cerebral e na formação do edema seria causado sobretudo pela menor quantidade de água livre administrada no grupo hipertônico, colocando em segundo plano a quantidade de sódio infundida.(24)

Berger e cols., em 1994 e 1995, publicaram dois trabalhos comparando os efeitos de manitol, NaCl 10% e Dextran-60 em coelhos submetidos a HIC. O modelo adotado foi o de lesão criogênica e compressão epidural por balão. Apesar de não ter havido diferenças na magnitude do decréscimo da PIC; no grupo tratado com SSH, foi observado incremento na PPC em decorrência de elevação na PAM. Concluíram que a SSH é tão

eficaz quanto o manitol em sua habilidade para reduzir a PIC, apresentando efeitos hemodinâmicos positivos sobre a PAM e PPC.(14, 15)

Em 1996, Mizumoto desenvolveu em tese de doutorado na Universidade de São Paulo estudo utilizando SSH como fluido de reposição em cães submetidos a choque hipovolêmico e HIC. A solução de NaCl 7,5% empregada reduziu significativamente a PIC e melhorou a complacência intracraniana.(20)

Ainda em nosso meio, avaliação qualitativa da BHE em ratos, submetidos a choque hipovolêmico e repostos com SSH, foi realizada por Carrera em 1998. O estudo da permeabilidade da BHE foi realizado através da infusão de Azul de Evans 2%, no entanto não houve mudança de coloração que pudesse ser atribuída a abertura da barreira como consequência do uso de SSH.(101)

Bacher e cols., em 1998, realizaram interessante experimento envolvendo determinações seriadas do conteúdo hídrico cerebral por técnica de ressonância nuclear magnética. Coelhos foram submetidos a lesão cerebral criogênica e tratados com NaCl 7,5% ou NaCl 0,9%. A administração de SSH causou rápida e substancial diminuição no conteúdo hídrico cerebral aferido por imagem de ressonância, confirmando os achados prévios em exames histológicos.(102)

Em 1999, Qureshi e cols. avaliaram as diferenças no emprego de manitol ou SSH em cães submetidos a hemorragia intracerebral experimental. Apesar de não encontrarem diferenças no FSC, extração ou consumo de oxigênio; o grupo tratado com NaCl 3% apresentou menores valores de PIC, maiores de PPC e menor conteúdo hídrico cerebral. Concluíram que SSH é tão eficaz quanto o manitol no tratamento da HIC causada por hemorragia intracerebral, possuindo duração no efeito discretamente superior.(23)

As Tabelas 2 e 3 sumarizam os principais trabalhos experimentais avaliando o emprego de SSH em modelos animais de HIC.

Evidências crescentes, a partir da década de 2000, estimulam outros empregos para SSH, como terapia adjunta para o trauma raquimedular fechado e como fluido de reposição volêmica após hemorragia subaracnóide.(103-105)

Sumas e cols., em 2001, testaram a influência da tonicidade da reposição volêmica em ratos submetidos a trauma raquimedular por compressão mecânica. Os animais foram avaliados de acordo com a recuperação do controle esfinteriano, mobilidade espontânea e pontuação em escala neurológica específica. Nos três parâmetros estudados, o grupo submetido a reposição volêmica com NaCl 7,5% apresentou melhores resultados($p<0,05$). Como mecanismos de ação propostos, citaram possível influência imunomodulatória e aumento no fluxo sanguíneo para a medula espinhal.(104)

Em 2001, Legos e cols., avaliaram os efeitos de SSH administrada em associação a metilprednisolona em ratos submetidos a lesão medular divididos em três grupos: controle, metilprednisolona (30 mg/kg) e metilprednisolona + NaCl 7,5% (5 ml/Kg). O grupo tratado com SSH apresentou melhor recuperação neurológica com significância estatística ($p<0,01$). Concluíram que a administração de SSH poderia facilitar a atuação da metilprednisolona incrementando a oferta do corticóide para a medula espinhal ou auxiliando a imunossupressão.(103)

Em 2004, Zausinger e cols., utilizaram SSH como fluido de reposição em ratos submetidos a hemorragia subaracnóide. Três fluidos foram estudados (NaCl 0,9%, NaCl 7,5% e NaCl 7,5%/Dextran 70) administrados 30 minutos após a indução da hemorragia. Redução da PIC foi constatada nos dois grupos hipertônicos, no entanto, apenas no grupo com associação do colóide (NaCl 7,5%/Dextran 70) houve significativa redução na mortalidade, de 65% para 35%, e melhores resultados neurológicos tardios. Durante a realização de estudo histológico dos encéfalos, o grupo submetido a reanimação combinada apresentou maior número de neurônios viáveis no hipocampo, córtex cerebral, gânglios da base e cerebelo.(105)

Tabela 2: Sumário dos principais trabalhos experimentais avaliando o emprego de SSH em modelos animais de HIC.

Trabalhos experimentais utilizando SSH em modelos animais de HIC					
Trabalho, ano	Lesão, animal	[NaCl]	Fluido controle	Hipovolemia?	Resultados
Gunnar, 1988	Epidural, cachorro	3%	SF, Dextran	Sim	↓PIC, herniação
Zornow, 1989	Criogênico, coelho	1,8%	RL	Não	↓Conteúdo hidrico cerebral
Wisner, 1990	Criogênico, rato	6,5%	RL	Sim	↓Conteúdo hidrico cerebral
Battistella, 1991	Criogênico, ovelha	7,5%	RL	Sim	↓PIC, ↑PPC
Walsh, 1991	Criogênico, porco	7,5%	RL	Sim	↓PIC, ↑PPC
Sheikh, 1996	Criogênico, ovelha	7,5%	RL	Sim	↓Conteúdo hidrico cerebral
Anderson, 1997	Criogênico, ovelha	7,5%	RL	Sim	↓necessidade de reposição
Shackford, 1997	Criogênico, porco	7,5%	RL	Sim	↓PIC, ↑PPC
Bacher, 1998	Criogênico, coelho	7,5%	SF	Sim	↓edema em RNM
Prough, 1999	Subdural, cachorro	7,2%	SF	Sim	↓PIC

Tabela 3: Sumário dos principais trabalhos experimentais comparando SSH versus manitol em modelos animais de HIC.

Trabalhos experimentais comparando SSH versus manitol em modelos animais de HIC					
Trabalho, ano	Lesão, animal	[NaCl]	Fluido controle	Hipovolemia?	Resultados
Freshman, 1993	Epidural, ovelha	7,5%	Manitol	Não	PIC sem diferença
Berger, 1994	Criogênico/epidural, coelho	7,2%	Manitol	Não	↓PIC
Qreshi, 1999	Hematoma intracerebral, cachorro	3 e 23,4%	Manitol	Sim	↓PIC

3.5.3 SSH e HIC: Emprego Clínico

Em 1988, Worthley e cols., relataram dois pacientes com edema cerebral traumático e hipertensão intracraniana nos quais o uso continuado de manitol e furosemida resultaram em perda progressiva da atuação desses agentes sobre a HIC e insuficiência renal. A administração de SSH (50 ml, 5 mMol/ml) produziu prolongada redução na PIC e melhora na função renal.(31)

Schatzmann e cols., em 1998, analisaram seis pacientes com trauma craniano grave, estudando a ação da administração venosa de 100 ml de NaCl 10%. Quarenta e dois episódios de elevação da PIC foram tratados, ocorrendo redução média na PIC em cerca de 43% (variando de 28 a 58%), correspondendo a decréscimo de 18 mmHg. O efeito durou por 93 minutos em média (64-126 min) e atingiu o máximo após 26 minutos (12-33 min) da infusão. Efeitos colaterais não foram observados.(25)

Em 1998, Qureshi e cols. introduziram a manutenção hipertônica para o tratamento do edema cerebral. Trinta e sete pacientes com edema cerebral de etiologia múltipla foram submetidos a administração de Sódio-Acetato 3% até a elevação do sódio sérico para 145-155 mMol/l. Redução na PIC foi observada nas primeiras 12 horas nos pacientes vítimas de trauma ou com edema pós-operatório, o mesmo não foi observado nos casos de isquemia cerebral ou hemorragia cerebral não traumática. Avaliando a presença de hérnias internas por tomografia computadorizada de crânio, demonstraram redução no deslocamento lateral encefálico (hérnia do giro do cíngulo) nos grupos com edema pós-operatório ou edema pós traumático. O trabalho não permitiu conclusões sobre a real eficácia da manutenção hipertônica em virtude da heterogeneidade e da falta de grupo controle. Os autores recomendaram estudos prospectivos adicionais.(22)

Simma e cols., em 1998, avaliaram prospectivamente 32 crianças com TCE e pontuação na escala de coma de Glasgow ≤ 8 submetidas a reposição com Ringer-Lactato ou NaCl 2%. Os dois grupos foram similares em relação a pontuação na escala de coma, lesões sistêmicas e achados na TAC. Os pacientes no grupo isotônico apresentaram maior mortalidade e necessidade

mais freqüente do emprego de medidas para tratar elevações da PIC que o grupo em reposição hipertônica.(28)

Schwarz e cols., em 1998, estudaram prospectivamente nove pacientes com AVCI hemisférico tratados com manitol 20% ou NaCl 6,5-7,5% em *bolus*. Relataram maior eficácia quando SSH foi utilizada. Não foi descrito o impacto sobre o *status* neurológico final.(36)

Em 1999, Suarez e cols. apresentaram eficácia do tratamento hipertônico com NaCl 23,4% em pequena série de pacientes com HIC refratária ao emprego da osmoterapia convencional com manitol.(37)

Qureshi e cols., em 1999, relataram a experiência com o emprego de SSH no tratamento de edema cerebral traumático em série prospectiva de 36 pacientes comparados com coorte histórica de 46 pacientes. Infusão contínua de Acetato de sódio 2-3% foi iniciada nas primeiras 48 horas do trauma e mantida por 72 horas. Não houve diferença estatística entre os grupos nos parâmetros de idade, pontuação inicial na escala de coma de Glasgow e freqüência do uso de hiperventilação, manitol, drenagem de LCR ou vasopressores. A necessidade de coma barbitúrico foi maior no grupo hipertônico. Concluíram que a administração prolongada de SSH não apresentou impacto favorável sobre a mortalidade hospitalar ou sobre o emprego de outras medidas para tratamento da HIC, recomendando o emprego em *bolus* ou infusões de curta duração.(5)

Em 2000, Qureshi e Suarez, realizaram excelente análise crítica sobre o emprego de SSH para tratamento de HIC e de edema cerebral. Após extensa revisão da literatura, concluíram que há evidências clínicas e laboratoriais de efeitos favoráveis da SSH sobre a hemodinâmica sistêmica e PIC. Enfatizaram que essas evidências preliminares suportam a necessidade de estudos clínicos controlados avaliando o uso de SSH como fluido de reposição em pacientes com trauma craniano associado a choque hemorrágico, como terapia para HIC refratária, como terapia de primeira escolha em determinadas situações de HIC, como fluido de reposição ativo em pacientes com choque espinhal e como fluido de manutenção em unidades de neurointensivismo.(21)

McDonald e Carter, em 2002, ao revisar o tratamento de HIC após hemorragia intracerebral espontânea, reportaram o uso de SSH como terapia

hiperosmolar de segunda opção, empregando-a nos pacientes refratários ao manitol ou nos casos de HIC rebote.(19)

Schwarz em 2002, investigou a utilização de SSH em AVCI hemisférico com elevação da PIC. Prospectivamente, NaCl 10% foi utilizado em nove pacientes. Nesse estudo, o tratamento foi eficaz nos 22 episódios de elevação da PIC documentados. Os efeitos foram transitórios em quatro pacientes com evolução letal.(34)

Vialet e cols., realizaram estudo comparando a administração em *bolus* de Manitol 20% *versus bolus* de SSH. Analisaram 20 pacientes vítimas de TCE tratados identicamente no tocante a ventilação e reposição volêmica. Não houve diferença em relação ao resultado clínico final do tratamento. No grupo hipertônico houve menor frequência de episódios refratários de elevação da PIC.(32)

Tseng e cols. examinaram os efeitos de bolus de NaCl 23,4% em 10 pacientes com HSA. Utilizando TAC associada a xenônio para medir a perfusão encefálica, demonstraram redução nos defeitos de perfusão após o tratamento hipertônico. Não houve alteração na velocidade do FSC.(35)

Bauzá, em 2003, estudou 22 pacientes vítimas de TCE grave e submetidos a monitorização invasiva (PIC, PAM, cateter Swan-Ganz). SSH (NaCl 7,2%) foi utilizada como tratamento para HIC. A autora obteve redução na PIC e na resistência vascular periférica e aumento na PAM, PPC, FSC e débito cardíaco.(6)

Murphy e cols., em 2004, relataram a utilização de manutenção hipertônica em pacientes com insuficiência hepática. Trinta pacientes com insuficiência hepática aguda e graus III ou IV de encefalopatia hepática foram sorteados para receber ou não infusão contínua de NaCl 30%. Caso elevação persistente na PIC (>25mmHg, > 10 minutos) fosse constatada a infusão contínua era suspensa e o paciente tratado com manitol 20% em *bolus* sendo excluído do estudo. Analisando os resultados os autores demonstraram que o grupo hipertônico apresentou risco cumulativo menor de apresentar PIC maior que 25 mmHg durante as 72 horas de observação. Não houve diferença em relação a mortalidade.(33)

Em 2004, Larive e cols. estudaram 19 pacientes com HIC de etiologia variada tratados com SSH (NaCl 3%, infusão contínua) comparando com

coorte histórica tratada com manitol 20% (*bolus*). Centrando a discussão sobre os efeitos adversos do tratamento, não demonstraram diferença significativa entre os dois grupos.(106)

Raghavan e Marik, em 2006, revisaram a fisiopatologia da HIC em pacientes com insuficiência hepática destacando duas teorias: o acúmulo de amônia e glutamina causando lesão cerebral citotóxica e vasodilatação por perda dos mecanismos de autorregulação encefálica. Salientam o emprego de SSH como terapia emergente nessa situação específica de HIC.(107)

Harutjunyan e cols., em 2005, conduziram ensaio clínico randomizado comparando SSH (NaCl 7,2% combinada com colóide artificial) e manitol 15% no tratamento de HIC em 40 pacientes neurocirúrgicos. SSH foi mais eficaz que o manitol obtendo maior decréscimo na PIC (57% *versus* 48%, $p<0,01$) e maiores valores de PAM e PPC. A dose média efetiva para obter PIC abaixo de 15 mmHg foi de 1,4 ml/kg para NaCl 7,2% e de 1,8 ml/kg para o manitol 15%.(108)

A Tabela 4 sumariza as principais séries clínicas avaliando o emprego de SSH em HIC.

Tabela 4: Sumário das principais séries clínicas utilizando SSH em HIC.

Estudos clínicos utilizando SSH em HIC						
Série, ano	Tipo estudo	Lesão	Nºpctes	Tratamento	Resultados	
Qureshi, 1998	retrospectivo	Várias	27	NaCl 3%	↓PIC, ↓desvio	linha média
Schwarz, 1998	prospectivo	AVCI	9	NaCl 7,5% versus Manitol 20%	↓episódios de HIC refratária no grupo hipertônico	
Simma, 1998	prospectivo, randomizado	TCE pediátrico	32	NaCl 2% contínuo	↓mortalidade, ↓episódios de HIC refratária	
Qureshi, 1999	retrospectivo	TCE	82	NaCl 2-3% contínuo	↑Mortalidade, ↑incidência coma barbitúrico	
Suarez, 1999	retrospectivo	HSA	29	NaCl-acetato	Não modificou velocidade FSC	
Schwarz, 2002	prospectivo	AVCI	9	NaCl 10% versus Manitol 20%	↓episódios de HIC refratária	
Vialet, 2003	prospectivo, randomizado	TCE	20	NaCl 7,5% versus Manitol 20%	↓episódios de HIC refratária	
Tseng, 2003	retrospectivo	HSA	17	NaCl 23,4%	↑defeitos de perfusão em TAC-xenônio	
Murphy, 2004	prospectivo	insuficiência hepática	30	NaCl 30%	↓episódios de HIC refratária	
Larive, 2004	Prospectivo	etiologia múltipla	19	NaCl 3% (contínuo) versus coorte manitol	Não houve diferença	
Harutjunyan, 2006	prospectivo, randomizado	etiologia múltipla	40	NaCl 7,2% versus Manitol 15%	↓PIC, ↑PAM e PPC	

4. MATERIAL E MÉTODO

4.1 Aspectos éticos

Protocolo experimental detalhado foi submetido à análise do Comitê de Ética em Experimentação Animal do Centro de Ciências Biológicas – CCB, UFPE.

Os experimentos foram iniciados após o parecer favorável do mesmo comitê que atestou obediência às normas sugeridas pelo Colégio Brasileiro para Experimentação Animal e às normas internacionais estabelecidas pelo *Guide for Care and Use of Laboratory Animals, National Institutes of Health* (Ofício nº 142/2004/CÉEA, Anexo 1).

Experimento piloto e planejamento estatístico foram realizados para determinação do número ideal de animais em cada grupo, evitando repetições desnecessárias.

4.2 Animais

Para o experimento foram utilizados 12 coelhos neozelandeses albinos adultos, machos, peso variando entre 3,8 e 4,1 kg, procedentes do biotério do Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami – LIKA, UFPE. As Figuras 4 e 5 ilustram a anatomia e dimensões do encéfalo do coelho, fatores determinantes para escolha do sítio de trepanação e da localização do monitor de PIC. Os animais eram mantidos em gaiolas individuais, com controle de temperatura e umidade, ciclo dia-noite artificialmente estabelecido em 12 por 12 horas, livre acesso a água e ração padrão para coelhos, jejum iniciado 12 horas antes do experimento. Período de observação de duas semanas foi obedecido para garantir o estado de saúde dos animais.

Todos os procedimentos foram efetuados sob supervisão veterinária de acordo com as normas institucionais do Núcleo de Cirurgia Experimental – NCE, Departamento de Cirurgia, Centro de Ciências da Saúde – CCS, UFPE.

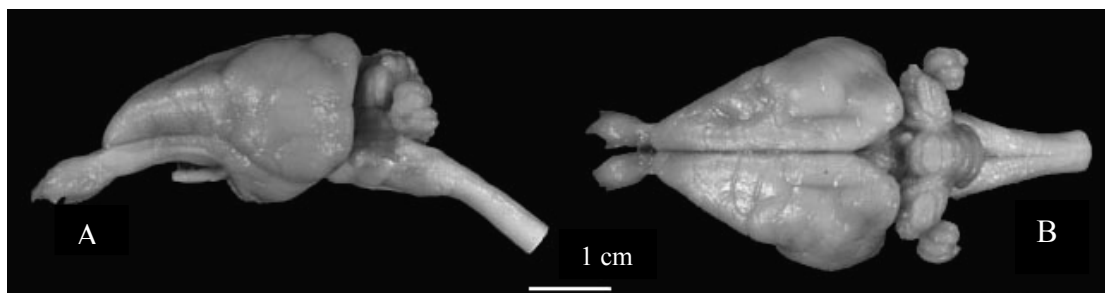


Figura 4: Encéfalo formalizado de coelho, A visão lateral, B visão superior.



Figura 5: Corte coronal do encéfalo de coelho, observar as diminutas dimensões do sistema ventricular, razão por preferir-se a localização intraparenquimatosa do sensor de PIC.

4.3 Randomização dos grupos

No início de cada experimento, os animais foram distribuídos, por sorteio, em três grupos com quatro animais cada: Controle, Manitol e SSH.

Os grupos foram submetidos aos mesmos procedimentos de anestesia e monitorização, diferindo exclusivamente na administração das drogas testadas.

4.4 Anestesia

Indução anestésica foi obtida através da administração intramuscular de Ketamina 20 mg/kg. Após 10 minutos veia periférica na borda da orelha foi canulada com cateter sobre agulha em teflon calibre 20 ou 22 G e foi iniciada

a infusão intravenosa de Propofol 1%, dose de ataque 3mg/kg, dose de manutenção 12 mg/kg/h com a utilização de bomba automática de infusão.

Cânula plástica foi inserida na cavidade oral e orofaringe para manter a via aérea pérvia e oxigênio úmido (5 l/min) fornecido durante todo o experimento.

Anestesia locorregional complementar com infiltração subcutânea de lidocaína a 1% foi utilizada nos sítios de trepanação craniana e na região do triângulo femoral.

4.5 Monitorização

Uma das artérias femorais foi dissecada e puncionada sob visão direta com cateter sobre agulha em teflon calibre 20G, o cateter foi acoplado a sistema de transdução de pressão Dixtal® (Dixtal Equipamentos Médicos Ltda., São Paulo) para monitorização contínua da PAM. (Figura 9)

Trepanação parietal esquerda com trépano elétrico, broca de 1,5 mm de diâmetro e mecanismo de controle de profundidade foi realizada para instalação do microsensor intraparenquimatoso de monitorização de pressão *Codman ICP MicroSensor Skull Bolt Kit®* (Codman, Johnson & Johnson Medical Ltd., Reino Unido). O procedimento de implante foi precedido por calibração do monitor (zero atmosférico) e seguido por fixação do cateter com parafuso craniano. (Figuras 6, 7 e 8)

O microsensor/transdutor empregado consiste em sensor miniaturizado montado em estrutura de titânio na ponta de fio flexível de *nylon* com um metro de comprimento e 0,7 mm de diâmetro. A excelente correlação com os sistemas intraventriculares desse sensor encontra-se demonstrada por sua ampla utilização clínica. Portanto, foi possível a monitorização fidedigna na diminuta cavidade craniana sem interferir nos valores da PIC e dispensando a necessidade de punção ventricular, tecnicamente complexa em coelhos.

4.6 Indução da Hipertensão Intracraniana

Trepanação parietal direita foi realizada, com broca descrita acima e ampliada para permitir a introdução de sonda Folley número 8. O balão da sonda foi insuflado lentamente, durante cinco minutos, até o monitor de PIC marcar registro de 50 mmHg.



Figura 6: Monitor de PIC Codman ICP Express utilizado nos experimentos.

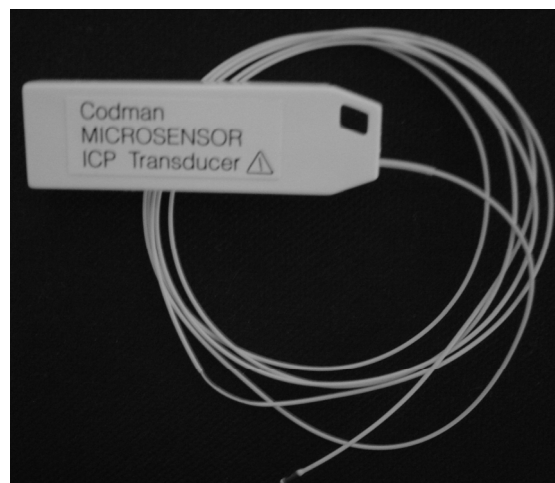


Figura 7: Detalhe do cateter/transdutor Codman.

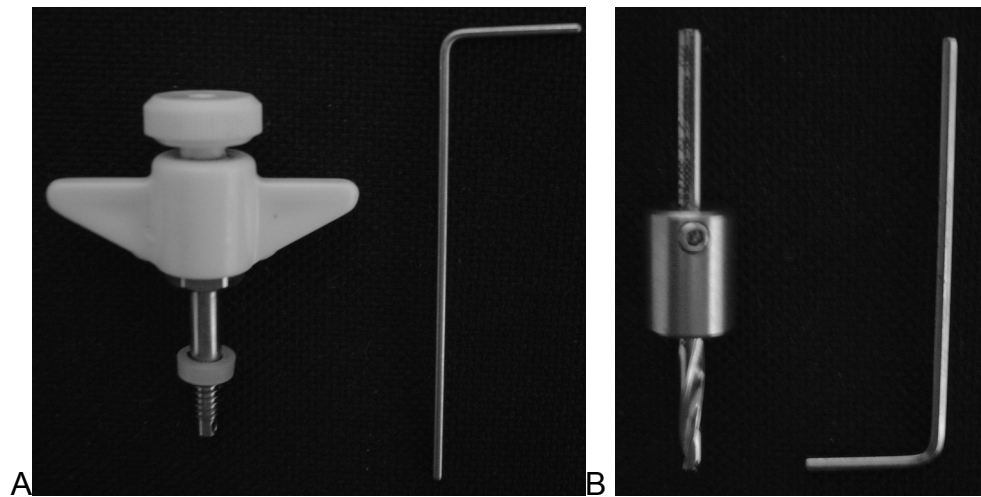


Figura 8: A, parafuso de fixação craniana do cateter/transdutor. B, broca para trepanação com controle de profundidade.

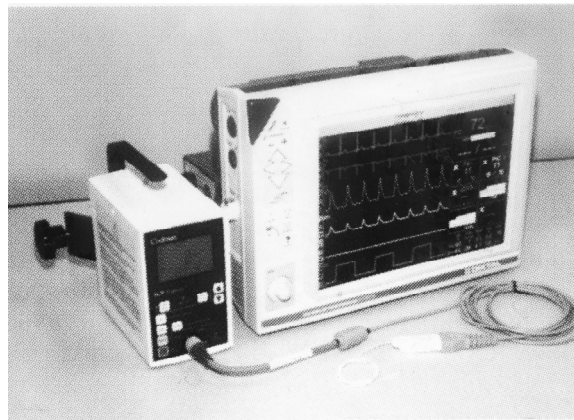


Figura 9: Monitor de PIC Codman acoplado a monitor multiparamétrico Dixtal utilizado para aferição da PAM.

4.7 Administração das Drogas

As doses do manitol e de SSH (NaCl 10%) foram calculadas para administração de carga osmótica idêntica, considerando o peso molecular dos agentes osmóticos e a dissociação iônica do NaCl.

4.7.1 Grupo manitol

Administrado via intravenosa, Manitol 20%, na dose de 1 g/Kg em bolus, aos cinco minutos ($t = 5$ min) do período de observação iniciado com a indução da hipertensão intracraniana.

4.7.2 Grupo SSH

Administrado via intravenosa, NaCl 10%, na dose de 3,2 ml/Kg em bolus, aos cinco minutos do período de observação.

4.7.3 Grupo controle

Administrado via intravenosa, NaCl 0,9%, na dose de 3,2 ml/Kg em bolus, aos cinco minutos do período de observação.

4.8 Término do experimento

Após o período de 90 minutos de monitorização, os animais foram sacrificados, mantendo-se a anestesia, com a infusão intravenosa de 10 ml de KCl 19,1%.

4.9 Análise estatística

Os valores numéricos dos parâmetros estudados foram expressos em média e erro padrão da média. O teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov foi aplicado para determinar a forma de distribuição dos dados.

Análise de variância (ANOVA) associada ao pós-teste de comparação múltipla de Bonferroni e o teste t não pareado foram utilizados para comparar os grupos.

A mortalidade entre o grupo controle e os grupos tratados foi comparada mediante curva de sobrevida de Kaplan-Meier e do teste do X-quadrado.

Intervalo de confiança de 95% foi adotado ($p < 0,05$).

4.10 Processamento eletrônico

A editoração eletrônica, bem como o processamento gráfico e estatístico, foram realizados em computador IBM-PC compatível, no qual foram utilizados os pacotes de programas descritos a seguir: para a tabulação dos dados, foi utilizada a planilha eletrônica *Microsoft Office Excel 2003®* (*Microsoft Corporation*); para os cálculos estatísticos e desenho dos gráficos, o *Graphpad Prism 3.0®* (*Graphpad Software*); para a editoração eletrônica da tese e arte final das figuras, o *Microsoft Office Word 2003®* (*Microsoft Corporation*), *Adobe Acrobat Professional 7.0®* e o *Adobe Photoshop CS®* (*Adobe Systems Inc.*).

4.11 Normatização das referências bibliográficas

As referências bibliográficas foram manejadas com o programa *EndNote 6.0®* (*Thonson-ISIRESEARCHSOFT*) obedecendo as recomendações do Comitê Internacional de Editores de Jornais Médicos.(109)

5. RESULTADOS

5.1 PAM

No início do experimento, não houve diferença entre os grupos ($p=0,3161$, ANOVA, gráfico 1). O gráfico 2 representa a variação da PAM nos três grupos durante o período de observação. Houve diferença estatisticamente significativa ao analisar os dados com ANOVA ($p<0,0001$). O pós-teste de comparação múltipla de Bonferroni confirmou diferença significativa entre todos os grupos: Controle *versus* Manitol ($p<0,001$), Controle *versus* SSH ($p<0,001$) e Manitol *versus* SSH ($p<0,01$).

Após 40 minutos do experimento, os animais do grupo controle apresentaram descompensação hemodinâmica e óbito no intervalo de 45 a 55 minutos da observação. Para confirmar os resultados estatísticos de diferença entre os grupos, segunda análise foi realizada considerando o período de 5 a 40 minutos de observação. Diferença significativa foi encontrada ao analisar os grupos com ANOVA ($p<0,0001$). O pós-teste de comparação múltipla de Bonferroni confirmou diferença significativa entre Controle *versus* Manitol ($p<0,001$) e Controle *versus* SSH ($p<0,001$); não houve diferença entre Manitol *versus* SSH ($p>0,05$).

Analisando em separado os grupos Manitol e SSH através do teste t não pareado, encontrou-se diferença significativa ($p<0,0001$).

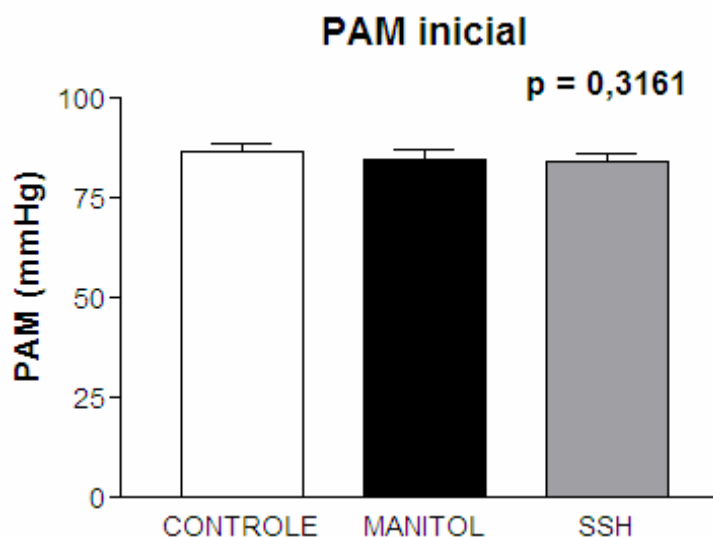


Gráfico 1 – Valores iniciais de PAM.

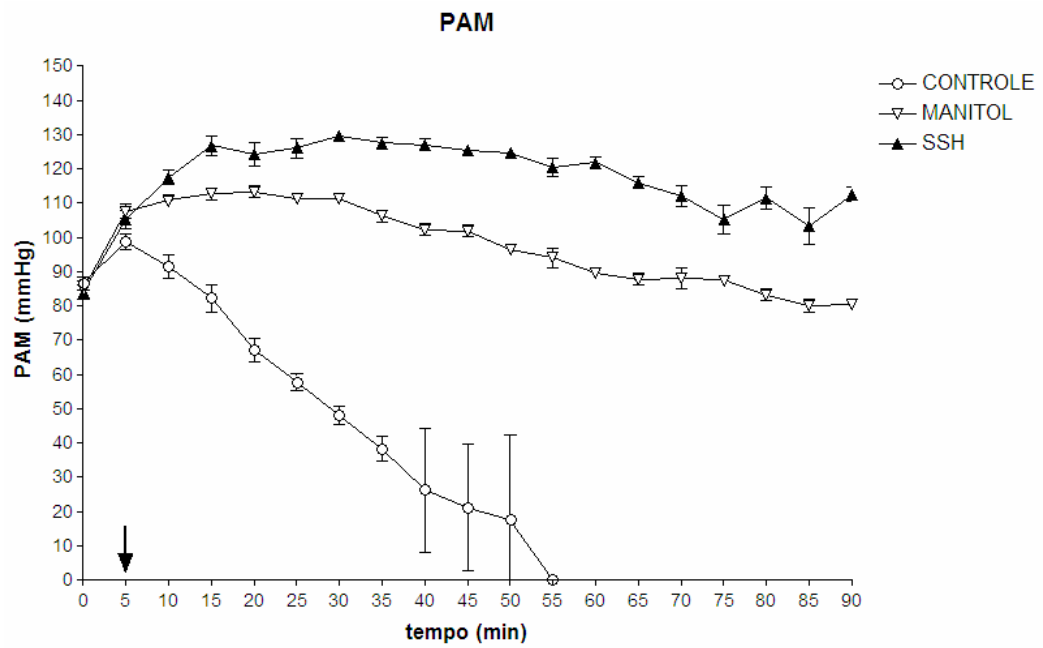


Gráfico 2 – Variação de PAM durante os 90 minutos de observação.

↓ = administração das drogas. Média $\pm$ erro padrão da média.

5.2 PIC

Não houve diferença entre os grupos no momento inicial ($p=0,6113$, ANOVA, gráfico 3). O gráfico 4 expressa o comportamento da PIC nos três grupos durante o período experimental. Analisando todo o período de observação, houve diferença estatística entre os grupos ($p=0,0419$, ANOVA). O pós-teste de comparação múltipla de Bonferroni não confirmou diferença significativa entre os três grupos: Controle *versus* SSH ($p>0,05$), Controle *versus* Manitol ($p>0,05$) e Manitol *versus* SSH ($p>0,05$).

No período de 5 a 40 minutos, os grupos apresentaram diferença significativa ($p=0,003$, ANOVA). O pós-teste de Bonferroni mostrou diferença entre os grupos Controle *versus* Manitol ($p<0,05$) e Controle *versus* SSH ($p<0,001$). Não houve diferença entre Manitol *versus* SSH ($p>0,05$).

Analisando exclusivamente os grupos Manitol e SSH, encontrou-se diferença significativa ($p=0,0116$, teste t não pareado).

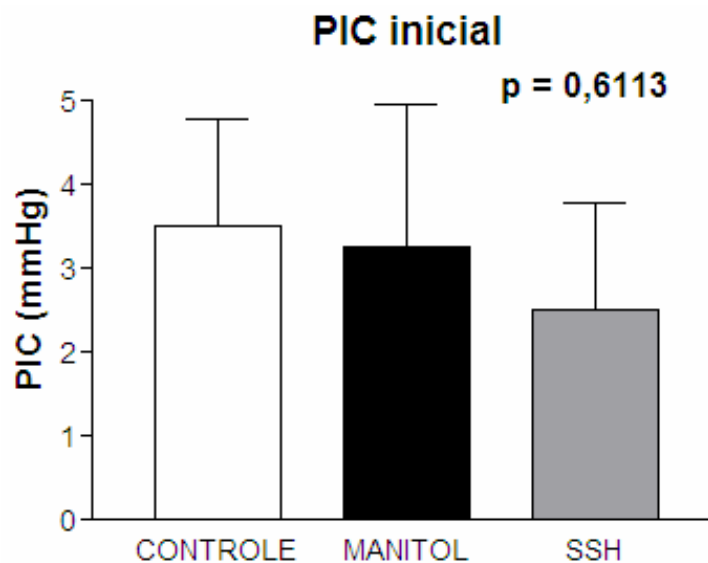


Gráfico 3 – Valores iniciais de PIC.

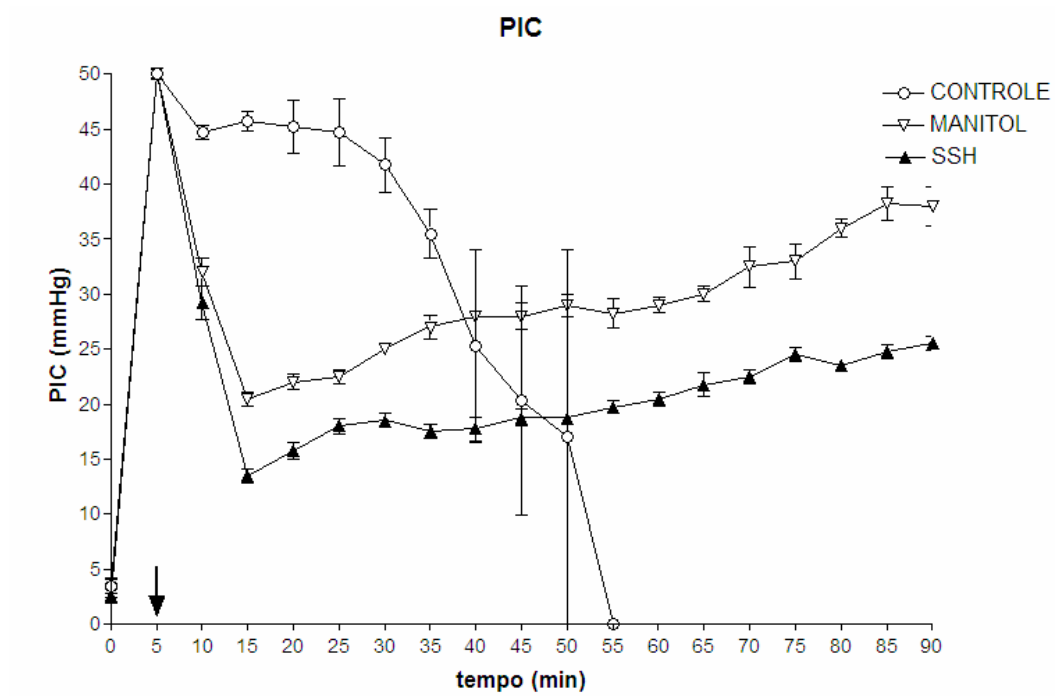


Gráfico 4 – Variação de PIC durante os 90 minutos de observação.

↓ = administração das drogas. Média $\pm$ erro padrão da média.

5.3 PPC

No momento inicial não houve diferença significativa ($p=0,6006$, ANOVA, gráfico 5).

Observando todo o período experimental (gráfico 6) demonstrou-se diferença entre os três grupos ($p<0,0001$, ANOVA). O pós-teste de Bonferroni confirmou diferença significativa entre todos os grupos: Controle *versus* Manitol ($p<0,001$), Controle *versus* SSH ($p<0,001$) e Manitol *versus* SSH ($p<0,001$).

De forma similar à análise da PAM e da PIC, os dados da PPC foram analisados em detalhe no período de 5 a 40 minutos e em comparação isolada dos grupos Manitol e SSH.

No período de 5 a 40 minutos, a análise de variância demonstrou diferença entre os grupos ($p<0,0001$). O pós-teste de Bonferroni confirmou a diferença entre Controle X Manitol ($p<0,001$) e Controle X SSH ($p<0,001$), não houve diferença entre Manitol e SSH ($p>0,05$).

Na comparação isolada entre Manitol e SSH pelo teste t não pareado, houve diferença significativa ($p<0,0001$).

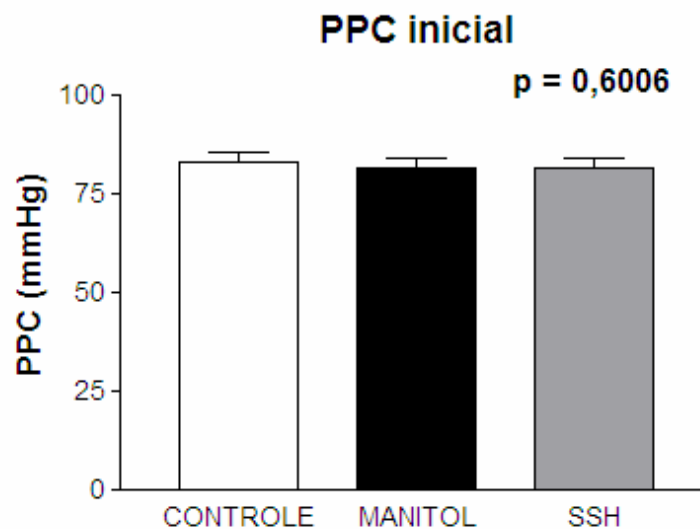


Gráfico 5 – Valores iniciais de PPC.

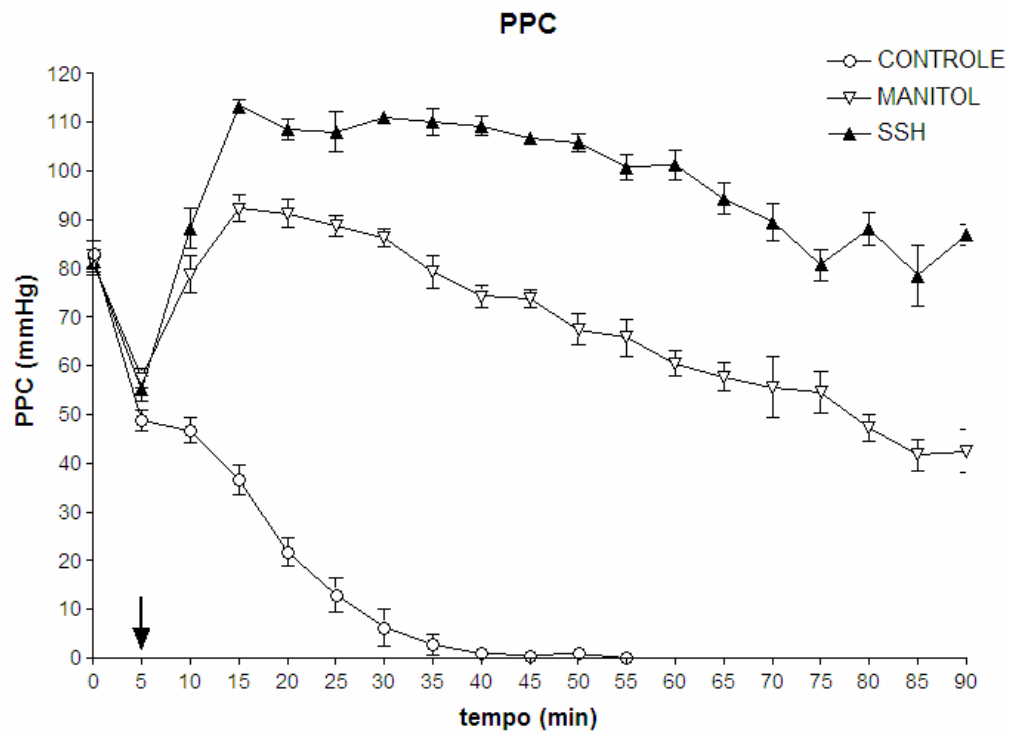


Gráfico 6 – Variação de PAM durante os 90 minutos de observação.

↓ = administração das drogas. Média $\pm$ erro padrão da média.

5.4 Sobrevida

Os animais dos grupos manitol e SSH sobreviveram durante os 90 minutos do período de observação proposto. No grupo controle os quatro animais morreram entre 45 e 60 minutos do experimento. Curva de sobrevida de Kaplan-Meier, gráfico 7, foi construída, separando os animais em grupo controle e grupo tratado (formado pelos grupos Manitol e SSH). Os grupos apresentaram diferença estatística ($p < 0,002$, X-quadrado).

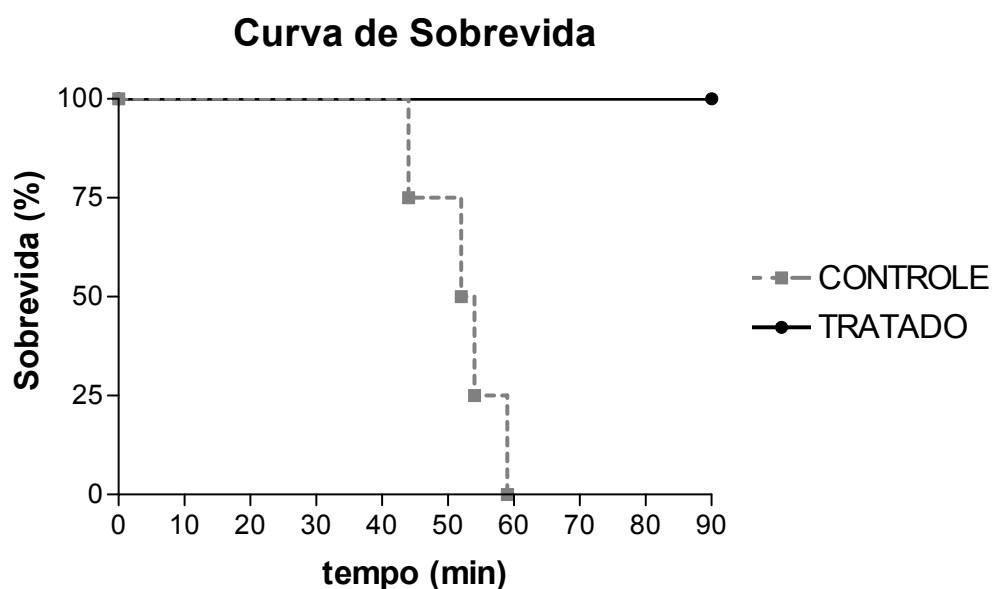


Gráfico 7 – Curva de sobrevida.

6. DISCUSSÃO

6.1 Aspectos metodológicos

Uma variedade de modelos de HIC experimental encontra-se descrita na literatura. As opções incluem indução de hematomas (intracerebrais, intraventriculares, subdurais ou epidurais), hidrocefalia (obstrutiva ou não-obstrutiva), lesão criogênica, trauma direto (contuso ou perfuro-contuso) e finalmente compressão por balões intracranianos.(12, 20, 22-24, 27, 64, 84, 96, 103, 105)

Durante a escolha do modelo de HIC, vários fatores devem ser considerados como: tipo de HIC estudado, forma de tratamento instituída, necessidade de lesões associadas, parâmetros fisiológicos monitorizados, equipamento de monitorização, duração do experimento, experiência da equipe com o modelo e recursos financeiros disponíveis.

O animal utilizado no presente experimento apresenta diversas vantagens práticas como baixo custo de aquisição e manutenção, docilidade no manejo, homogeneidade das respostas fisiológicas e rotineira utilização no Núcleo de Cirurgia Experimental – NCE, Departamento de Cirurgia, Centro de Ciências da Saúde – CCS, UFPE.(110)

A compressão encefálica por balão intracraniano permite controle preciso dos valores da PIC durante a indução da HIC, sendo superior quando comparada a outros modelos no tocante à obtenção de grupos experimentais homogêneos. Esse controle da PIC inicial adquire maior importância em virtude do objetivo em pauta: estudar a atuação dos agentes testados em HIC aguda e potencialmente letal.(100)

No modelo não foi empregado suporte ventilatório mecânico o que reduziu a complexidade do procedimento. No entanto, a administração de anestésicos a coelhos em experimentos que visam estudar situações de HIC é problema complexo. O anestésico ideal não deve causar depressão respiratória, alterações hemodinâmicas ou oscilações da PIC. Experimentos envolvendo coelhos têm lançado mão da ketamina como droga anestésica básica, em razão da mesma produzir mínimas alterações hemodinâmicas e respiratórias no animal normal.(20, 110)

No presente estudo, a utilização da ketamina em infusão contínua, poderia influenciar os resultados por causar elevação da PIC através de

vasodilatação encefálica. A opção do agente hipnótico intravenoso propofol apresenta a vantagem fundamental de não elevar a PIC e propiciar ajuste preciso do plano anestésico.(111, 112)

6.2 Osmoterapia: controvérsias

Tradicionalmente, a redução da PIC após a administração de agentes osmóticos foi creditada à desidratação produzida no tecido cerebral pela força osmótica. Contudo, os efeitos sobre a PIC obtidos com a administração de agentes hiperosmolares não podem ser compreendidos considerando isoladamente essa atuação osmótica.

A tonicidade é conceito chave para compreender o impacto das soluções hiperosmolares no SNC. Enquanto a osmolaridade depende apenas do número de partículas osmoticamente ativas por unidade de volume da solução, a tonicidade representa a efetiva força osmótica exercida pela solução entre os compartimentos separados por uma membrana seletiva. Portanto, tonicidade é função da osmolaridade e da permeabilidade da referida membrana, no caso em questão a permeabilidade dos capilares sangüíneos periféricos e cerebrais.(6)

Expressar matematicamente a tonicidade é possível com o coeficiente de reflexão osmótica do soluto estudado que pode variar de 1 a 0. Considerando um agente osmótico “ideal” o coeficiente assumiria o valor 1, ou seja, a BHE seria completamente impermeável ao soluto; para um agente com coeficiente nulo, o soluto possui livre trânsito pela BHE, não criando força osmótica.(113, 114)

Considerando dois compartimentos separados por membrana semipermeável, uma diferença de 1 mOsmol na osmolaridade cria pressão osmótica de 2,59 kPa (19,4 mmHg). Baseando-se em observações clínicas, a eficácia da osmoterapia é atingida quando a osmolaridade sérica aumenta entre 5 e 10 mOsmol/kg.(6)

Os principais determinantes da osmolaridade plasmática são os íons de sódio e cloro (em torno de 95% durante situação fisiológica) possuindo coeficiente de reflexão osmótica para a BHE praticamente igual a 1 enquanto o manitol apresenta coeficiente em torno de 0,9.(21, 114)

A contribuição de outros solutos (uréia, glicose, etanol) para a osmolaridade plasmática adquire importância em estados patológicos (hiperglicemia, uremia, intoxicação etílica) entretanto como a BHE é permeável aos mesmos, nesses casos não se desenvolve força osmótica relevante entre o tecido cerebral e o espaço intravascular.(6, 101, 114)

A baixa condutividade hidráulica da BHE é ponto polêmico durante o estudo da osmoterapia. Além de ser impermeável às pequenas moléculas de solutos, a BHE também é praticamente impermeável às moléculas de água.(114, 115) Essa propriedade da BHE foi estabelecida observando-se que água radioativamente marcada não se difunde livremente pelos capilares cerebrais.(6, 101, 114)

Ultra-estruturalmente, essa relativa impermeabilidade é demonstrada pela pequena quantidade de “poros” disponíveis na BHE para a passagem de água. Em virtude dessa característica da BHE, elevadas forças osmóticas são necessárias para efetiva “drenagem” cerebral utilizando agentes hiperosmolares.(6, 101, 114, 115)

Outra razão de ceticismo sobre os reais efeitos da osmoterapia seria a discrepância notada entre as doses necessárias para reduzir o conteúdo hídrico cerebral em animais e as doses inferiores capazes de reduzir a PIC durante o emprego clínico.(6, 22-24, 30, 69, 71, 79, 102, 116)

Essa controvérsia provavelmente resulta da dificuldade em quantificar a diminuição do conteúdo hídrico cerebral suficiente para reduzir a PIC.(6)

Como alternativa para a justificativa isolada de redução da PIC pelo efeito osmótico, vários autores propuseram que o emprego de determinados agentes osmóticos como o manitol, poderia reduzir a PIC como consequência de vasoconstrição arteriolar, modulando o fenômeno de auto-regulação.(66-68, 77, 78, 80)

Medindo a gravidade específica do tecido cerebral, redução do conteúdo hídrico pode ser observada após o emprego de baixas doses de manitol como 0,28 g/kg.(79) Em estudos experimentais, essa mesma alteração no conteúdo hídrico cerebral pode ser detectada *in vivo*, utilizando ressonância magnética (RM) cerca de 30 minutos após a administração de agentes osmóticos.(117)

Apesar das divergências, as diversas evidências clínicas e experimentais permitem admitir razoavelmente que o efeito de redução da PIC obtido com a terapia osmótica deve-se, fundamentalmente, ao gradiente osmótico desenvolvido entre o tecido cerebral e o espaço intravascular com conseqüente fluxo de água através da BHE.(6)

6.3 Limitações da Osmoterapia Convencional

A osmoterapia com agentes convencionais (manitol, sorbitol, glicerol) modificou radicalmente o tratamento da HIC. As limitações do emprego desses agentes osmóticos encontram-se associadas ao desenvolvimento de efeitos hemodinâmicos agudos, hiperemia encefálica, desidratação, distúrbios hidroeletrólíticos, compensação osmótica e fenômeno rebote da PIC.(7, 21, 116)

O efeito de um *bolus* hipertônico sobre a PAM é variável. Geralmente, ocorre discreto aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial não sendo infrequente, contudo, hipotensão transitória secundária à redução na resistência vascular periférica. Essa vasodilatação foi atribuída a vários mecanismos como queda do pH plasmático, aumento do fator atrial natriurético, liberação de histamina ou atuação direta sobre o músculo liso vascular.(6, 66-68, 78, 80, 98, 116)

Em pacientes hipovolêmicos, sobretudo politraumatizados, a possibilidade de hipotensão grave secundária ao emprego de agentes osmóticos convencionais deve ser considerada. Nefropatas e cardiopatas (insuficiência cardíaca congestiva) são fortes candidatos ao desenvolvimento de complicações hemodinâmicas durante osmoterapia, devendo ser empregadas doses reduzidas e meticulosa monitorização.(5, 10, 25, 28)

Apesar de infusões rápidas de manitol reduzirem o calibre dos vasos piais,(66) outros dados experimentais sugerem que a administração em *bolus* pode aumentar o volume sangüíneo cerebral (VSC). Após doses de 1 a 2 g/kg de manitol, esse aumento pode ser quantificado em 150 a 200%. Como o VSC contribui em pequena proporção para o volume intracraniano, não ocorre aumento relevante do conteúdo craniano em situação fisiológica. Em

pacientes com elastância cerebral comprometida, mesmo esse pequeno incremento pode resultar em elevação grave da PIC.(6, 118)

A volumosa diurese osmótica, com relação entre volume de diurese e volume do manitol 20% infundido de cerca de 5 para 1, justifica a importante desidratação observada clinicamente durante a osmoterapia para HIC. A desidratação hiperosmolar pode ser insidiosa em virtude da presença do gradiente osmótico que favorece o movimento de líquido dos tecidos para o espaço vascular preservando o volume circulante. Portanto, os sinais clínicos de comprometimento hemodinâmico podem surgir mais tardiamente.(6)

Em resposta à hiperosmolaridade, o organismo reage rapidamente iniciando fenômeno de compensação osmótica através de mecanismos complexos e pouco conhecidos. O processo envolve o aumento intracelular de eletrólitos, aminoácidos e dos chamados osmoles idiopáticos. A existência dessas partículas osmoticamente ativas de natureza química desconhecida foi aventada para justificar a compensação osmótica que praticamente equivale a carga osmótica administrada após cerca de 48 horas de tratamento. Esse fenômeno pode ser observado quando a osmolaridade plasmática aumenta em cerca de 25 mOsm/kg e aparenta ser um processo ativo de secreção intracelular em resposta ao estímulo hiperosmolar.(6)

Obviamente, a compensação osmótica impõe limites na redução do volume cerebral durante a osmoterapia e explica a possibilidade de HIC rebote na suspensão abrupta dos agentes osmóticos administrados.

6.4 Considerações finais

No presente experimento, os efeitos de manitol e SSH foram comparados utilizando modelo letal de HIC aguda. O principal diferencial em relação aos diversos trabalhos já publicados consistiu nos valores elevados da HIC (50 mmHg) e na letalidade do modelo.

A osmoterapia, ferramenta fundamental no controle da HIC, apesar de utilizada durante quase um século, carece de dados prospectivos consistentes para estabelecer indicações claras, agente ideal e métodos específicos de emprego.(116)

A principal justificativa teórica para o emprego de SSH em substituição ao manitol seria o fato de uma menor permeabilidade da BHE ao NaCl, o que possibilitaria maior eficácia e duração nos efeitos.(5, 7, 21-23)

As diversas comparações clínicas entre manitol e SSH falham na ausência de uniformidade dos protocolos utilizados e dos pacientes estudados.(5-8, 13-18, 25, 26, 28, 31, 33-35, 37, 119)

A realização de estudos definitivos é dificultada pela existência de distintos mecanismos fisiopatológicos de elevação da PIC de acordo com a etiologia. Lesões expansivas, quebra da BHE ou edemas citotóxico, intersticial e vasogênico podem surgir em predominância de um tipo ou em qualquer associação.(6, 7, 21)

Evidências crescentes, experimentais e clínicas corroboram a utilização de SSH para o tratamento de HIC como opção tão eficaz e segura quanto o manitol. O desenvolvimento de complicações metabólicas ou de desmielinização induzida pela hipernatremia não se encontram relatados nas diversas séries clínicas.(5-8, 10, 13-18, 22, 24-26, 28, 31, 33-35, 37, 99, 100, 103, 105, 106, 108, 119)

Estudos clínicos prospectivos utilizando cargas osmóticas equivalentes de manitol e NaCl em situações específicas de HIC serão necessários para definir as melhores indicações de cada agente osmótico.

7. CONCLUSÕES

- 1. O modelo desenvolvido de hipertensão intracraniana aguda apresentou evolução letal e sobrevida média de 53 minutos.**
 - 2. Os grupos tratados com NaCl 10% e manitol 20% apresentaram prolongamento estatisticamente significativo da sobrevida, maiores valores de PAM e PPC e menores valores de PIC em relação ao grupo controle**
 - 3. O grupo tratado com NaCl 10% apresentou maiores valores de PAM e PPC e menores valores de PIC em relação ao grupo tratado com manitol 20%.**
-

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Azevedo Filho H. Clinical applications of intracranial pressure monitoring. [Mestrado]. Oxford: Universidade de Oxford; 1975.
2. Marmarou A. Pathophysiology of intracranial pressure. In: Narayan RK, editor. Neurotrauma. Nova York: McGraw-Hill; 1996. p. 413-428.
3. Andrade A. Considerações sobre a classificação do traumatismo craniencefálico leve e monitoração da pressão intracraniana no traumatismo craniencefálico moderado e grave [Livre Docência]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2004.
4. Dantas Filho V. Aspectos técnicos da monitorização da pressão intracraniana pelo método subaracnóideo e análise dos fatores que influenciaram a evolução de 206 pacientes com traumatismo craniencefálico grave. [Doutorado]. Campinas: Universidade Estadual de Campinas; 1999.
5. Qureshi A, Suarez J, Castro A, Bhardwaj A. Use of hypertonic saline/acetate infusion in treatment of cerebral edema in patients with head trauma: experience at a single center. J Trauma 1999;47:659-665.
6. Bauzá F. Efecto del suero salino hipertónico al 7,2% sobre la hemodinámica cerebral e sistémica en pacientes con traumatismo craneoencefálico y presión intracraneal elevada. [Doutorado]. Barcelona: Universidade Autônoma de Barcelona; 2003.
7. Ogden A, Mayer S, Connolly E. Hyperosmolar agents in neurosurgical practice: The evolving role of hypertonic saline. Neurosurgery 2006;57:207-215.
8. Doyle J, Davis D. The use of hypertonic saline in the treatment of traumatic brain injury. J Trauma 2001;50:367-383.
9. Mattox K, Maningas P. Prehospital hypertonic saline/dextran infusion for post-traumatic hypotension. Ann Surg 1991;213:482-491.
10. Wade C, Kramer G, Grady J, Fabian T, Younes R. Efficacy of hypertonic 7.5% saline and 6% dextran-70 in treating trauma: a meta-analysis of controlled clinical studies. Surgery 1997;122:609-616.
11. Marmarou A, Beaumont A. Physiology of the cerebrospinal fluid and intracranial pressure. In: Winn HR, editor. Youmans Neurological Surgery. 5 ed. Philadelphia: Elsevier; 2004. p. 175-193.
12. Marshall L. Head injury: recent past, present, and future. Neurosurgery 2000;47:546-561.
13. Chesnut R. Treating raised intracranial pressure in head injury. In: Narayan RK, editor. Neurotrauma. Nova York: McGraw-Hill; 1996. p. 445-469.
14. Berger S, Schurer L, Hartl R, Deisbock T, Dautermann C, Murr R, et al. 7.2% NaCl 10% dextran 60 versus 20% mannitol for treatment of intracranial hypertension. Acta Neurochir Suppl (Wien) 1994;60:494-498.
15. Berger S, Schürer L, Härtl R, Messmer K, Baethmann A. Reduction of post-traumatic intracranial hypertension by hypertonic/hyperoncotic saline/dextran and hypertonic mannitol. Neurosurgery 1995;37:98-108.
16. Fisher B, Thomas D, Peterson B. Hypertonic saline lowers raised intracranial pressure in children after head trauma. J Neurosurg Anesth 1992;4:4-10.
17. Gemma M, Cozzi S, Piccoli S, Magrin S. Hypertonic saline fluid therapy following brain stem trauma. J Neurosurg Anesth 1996;8(137-141).
18. Härtl R, Ghajar J, Hochleuthner H, Mauritz W. Hypertonic/hyperoncotic saline reliably reduces ICP in severely head-injured patients with intracranial hypertension. Acta Neurochir (wien) 1997;70:126-129.

19. McDonald C, Carter B. Medical management of increased intracranial pressure after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am* 2002;13:335-338.
20. Mizumoto N. Efeitos do NaCl 7,5% nas pressões arterial e intracraniana em cães em choque hemorrágico, com ou sem hipertensão intracraniana grave. [Doutorado]. São Paulo: Universidade de São Paulo-USP; 1997.
21. Qureshi A, Suarez J. Use of hypertonic saline solutions in treatment of cerebral edema and intracranial hypertension. *Crit Care Med* 2000;28:3301-3313.
22. Qureshi A, Suarez J, Bhardwaj A, Mirski M, Schinitzer M, Hanley D, et al. Use of hypertonic (3%) saline/acetato infusion in the treatment of cerebral edema: Effect on intracranial pressure and lateral displacement of the brain. *Crit Care Med* 1998;26:440-446.
23. Qureshi A, Wilson D, Traystman R. Treatment of elevated intracranial pressure in experimental intracerebral hemorrhage: comparison between mannitol and hypertonic saline. *Neurosurgery* 1999;44:1055-1064.
24. Ramming S, Shackford S, Zhuang J, Schmoker J. The relationship of fluid balance and sodium administration to cerebral edema formation and intracranial pressure in a porcine model of brain injury. *J Trauma* 1994;37:705-713.
25. Schatzmann C, Heissler H, König K, Klinge-Xhemajli P, Rickels E, Mühling M, et al. Treatment of elevated intracranial pressure by infusions of 10% saline in severely head injured patients. *Acta Neurochir* 1998;71:31-33.
26. Shackford S, Bourguignon P, Wald S, Rogers F, Osler T, Clark D. Hypertonic saline resuscitation of patients with head injury: a prospective, randomized clinical trial. *J Trauma* 1998;44:50-58.
27. Shackford S, Zhuang J, Schmoker J. Intravenous fluid tonicity: effect on intracranial pressure, cerebral blood flow, and cerebral oxygen delivery in focal brain injury. *J Neurosurg* 1992;76:91-98.
28. Simma B, Burger R, Falk M, Sacher P, Fanconi S. A prospective, randomized, and controlled study of fluid management in children with severe head injury: lactated Ringer's solution versus hypertonic saline. *Crit Care Med* 1998;26:1265-1270.
29. Weinstalbl C, Mayer N, Germann P, Steltzer H, Hammerle A. Hypertonic, hyperoncotic hydroxyethyl starch decreases intracranial pressure following neurotrauma. *Anesthesiology* 1991;75:201-205.
30. Wisner D, Schuster L, Quinn C. Hypertonic saline resuscitation of head injury: effects on cerebral water content. *J Trauma* 1990;30:75-78.
31. Worthley L, Cooper D, Jones N. Treatment of resistant intracranial hypertension with hypertonic saline. *J Neurosurg* 1988;68:478-481.
32. Vialet R, Albanese J, Thomachot L, Antonini F, Bourgouin A, Alliez B, et al. Isovolumetric hypertonic solutes (sodium chloride or mannitol) in the treatment of refractory posttraumatic intracranial hypertension: 2ml/kg 7,5% saline is more effective than 2 ml/kg 20% mannitol. *Crit Care Med* 2003;31:1683-1687.
33. Murphy N, Auzinger G, Bernel W, Wendon J. The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. *Hepatology* 2004;39:464-470.
34. Schwarz S, Georgiadis D, Aschoff A, Schwab S. Effects of hypertonic (10%) saline in patients with raised intracranial pressure after stroke. *Stroke* 2002;33:136-140.
35. Tseng M, Al-Rawl P, Pickard J, Rasulo F, Kirkpatrick P. Effect of hypertonic saline on cerebral blood flow in poor-grade patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2003;34:1389-1396.

-
36. Schwarz S, Schawab S, Bertram M, Aschoff A, Hacke W. Effects of hypertonic saline hydroxyethyl starch solution and mannitol in patients with increased intracranial pressure after stroke. *Stroke* 1998;29:1550-1555.
 37. Suarez J, Qureshi A, Bhardwaj A, Williams M, Schnitzer M. Treatment of refractory intracranial hypertension with 23.4% saline. *Crit Care Med* 1998;26:1118-1122.
 38. Monro A. Observations on the structure and functions of the nervous system. Edimburgo: William Creech & Johnson; 1783.
 39. Kellie G. An account of the appearances observed in the dissection of two of three individuals presumed to have perished in the storm of the 3rd, and whose bodies were discovered in the vicinity of Leith on the morning of the 4th, November, 1821; with some reflections on the pathology of the brain. *Trans Med Chir Soc Edinb* 1824;1:84-169.
 40. Quinke H. Lumbar puncture. In: Church A, editor. *Modern Clinical Medicine, Diseases of the Nervous System*. Nova York: Appleton; 1911. p. 223-227.
 41. Guillaume J, Janny P. Manometrie intracranienne continue: Interet de la methode et premiers resultats. *Rev Neurol (Paris)* 1951;84:131-142.
 42. Lundberg N. Continuous recording and control of ventricular fluid pressure in neurosurgical practice. *Acta Psychiatr Scand [Suppl]* 1960;36 (suppl 149):1-193.
 43. Langfit T. Increased intracranial pressure. *Clin Neurosurg* 1969;16:436-471.
 44. Langfit T, Weinstein J, Kassell N, Simeone F. Transmission of increased intracranial pressure: I within the craniospinal axis. *J Neurosurg* 1964;21:989-997.
 45. Cardoso E, Rowan J, Galbraith S. Analysis of the cerebrospinal pulse wave in intracranial pressure. *J Neurosurg* 1983;59:817-821.
 46. Hamer J, Alberti E, Hoyer S. Influence of systemic and cerebral vascular factors on the cerebrospinal fluid pulse waves. *J Neurosurg* 1977;46:36-45.
 47. Marmarou A, Barzo P, Fatouros P. Traumatic brain swelling in head injured patients: brain edema or vascular engorgement? *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1997;70:68-70.
 48. Klatzo I. Presidential address: Neuropathological aspects of brain edema. *J Neuropathol Exp Neurol* 1967;26:1-14.
 49. Betz A, Iannotti F, Hoff J. Brain edema: a classification based on blood-brain barrier integrity. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1989;1:133-154.
 50. Ryder H, Espey F, Kimbell F. The mechanism of the change in cerebrospinal fluid pressure following an induced change in the volume of the fluid space. *J Lab Clin Med* 1953;41:428-435.
 51. North B, Reilly P. Comparison among three methods of intracranial pressure recording. *Neurosurgery* 1986;18:730-732.
 52. Miller J, Piper I, Statham P. ICP monitoring: indications and techniques. In: Narayan R, editor. *Neurotrauma*. Nova York: McGraw-Hill; 1995. p. 429-444.
 53. Barlow P, Mendelow A, Lawrence A. Clinical evaluation of two methods of subdural pressure monitoring. *J Neurosurg* 1985;63:578-582.
 54. Vries J, Becker D, Young H. A subarachnoid screw for monitoring intracranial pressure. Technical note. *J Neurosurg* 1973;39:416-419.
 55. Sundberg G, Nordstrom C, Messeter K, Soderstrom S. A comparison of intraparenchymatous and intraventricular pressure recording in clinical practice. *J Neurosurg* 1987;67:841-845.
 56. Hermann H, Spiegelberg A. Brain pressure monitor. *Neurosurgery* 1993;33:1111-1112.
-

-
57. Crutchfield J, Narayan R, Robertson C, Michael L. Evaluation of a fiberoptic intracranial pressure monitor. *J Neurosurg* 1990;72:482-487.
 58. Narayan RK, Kishore P, Becker D, Ward J, Enas G, Greenberg R, et al. Intracranial pressure: to monitor or not to monitor? A review of our experience with severe head injury. *J Neurosurg* 1982;56(5):650-9.
 59. Cruz J. On line monitoring of global cerebral hypoxia in acute brain injury. *J Neurosurg* 1993;79:228-233.
 60. Saul T, Ducker T. Effect of intracranial pressure monitoring and aggressive treatment on mortality in severe head injury. *J Neurosurg* 1982;56(4):498-503.
 61. Albright A, Richard E, Robinson A. Intracranial and systemic effects of osmotic and oncotic therapy in experimental cerebral edema. *J Neurosurg* 1984;60:481-489.
 62. Javid M. Urea in intracranial surgery: A new method. *J Neurosurg* 1961;18:51-57.
 63. Shenkin H, Goluboff B, Haft H. The use of mannitol for the reduction of intracranial pressure in intracranial surgery. *J Neurosurg* 1962;19:897-901.
 64. Sundt T, Waltz A, Sayre G. Experimental cerebral infarction: Modification by treatment with hemodiluting, hemoconcentrating, and dehydrating agents. *J Neurosurg* 1967;26:46-56.
 65. Crowell R, Olsson Y. Impaired microvascular filling after focal cerebral ischemia in the monkey: Modification by treatment. *Neurology* 1972;22:800-804.
 66. Muizelaar J, Wei E, Kontos H, Becker D. Mannitol causes compensatory cerebral vasoconstriction and vasodilation in response to blood viscosity changes. *J Neurosurg* 1983;59:822-828.
 67. Muizelaar JP, Lutz HA, 3rd, Becker DP. Effect of mannitol on ICP and CBF and correlation with pressure autoregulation in severely head-injured patients. *J Neurosurg* 1984;61:700-706.
 68. García-Sola R, Pulido P, Capilla P. The immediate and long-term effects of mannitol and glycerol: A comparative experimental study. *Acta Neurochir(Wien)* 1991;109:114-121.
 69. Pollay M, Fullenwider C, Roberts P. Effect of mannitol and furosemide on blood-brain osmotic gradient and intracranial pressure. *J Neurosurg* 1983;59:945-950.
 70. Wilkinson H, Rosenfeld S. Furosemide and mannitol in the treatment of acute experimental intracranial hypertension. *Neurosurgery* 1983;12:405-410.
 71. Marshall L, Smith R, Rauscher L, Shapiro H. Mannitol dose requirements in brain-injured patients. *J Neurosurg* 1978;48:169-172.
 72. Cruz J, Minoja G, Okuchi K. Improving clinical outcomes from acute subdural hematomas with the emergency preoperative administration of high doses of mannitol: a randomized trial. *Neurosurgery* 2001;49:864-871.
 73. Cruz J, Minoja G, Okuchi K. Major clinical and physiological benefits of early high doses of mannitol for intraparenchymal temporal lobe hemorrhages with abnormal pupillary widening: a randomized trial. *Neurosurgery* 2002;51:628-638.
 74. Cruz J, Minoja G, Okuchi K, Facco E. Successful use of the new high-dose mannitol treatment in patients with Glasgow coma scale scores of 3 and bilateral abnormal pupillary widening: a randomized trial. *J Neurosurg* 2004;100:376-383.
 75. Marshall LF. Editorial. High-dose mannitol. *J Neurosurg* 2004;100:367-368.
 76. Smith H, Kelly D, McWhorther J, Armstrong D, Johnson R, Transou C, et al. Comparison of mannitol regimens in patients with severe head injury undergoing intracranial monitoring. *J Neurosurg* 1986;65:820-824.
-

77. Brown F, Johns L, Jafar J, Crockard H, Mullan S. Detailed monitoring of the effects of mannitol following experimental head injury. *J Neurosurg* 1979;50:423-432.
78. Mendelow A, Teasdale G, Rhussel T, Flood J, Patterson J, Murray J. Effect of mannitol on cerebral blood flow and cerebral perfusion pressure in human head injury. *J Neurosurg* 1985;63:43-48.
79. Nath F, Galbraith S. The effect of mannitol on cerebral white matter water content. *J Neurosurg* 1986;65:41-43.
80. Kirkpatrick P, Smielewski P, Piechnik S, Pickard J, Czosnyka M. Early effects of mannitol in patients with head injuries assessed using bedside multimodality monitoring. *Neurosurgery* 1996;39:714-721.
81. Kaufmann A, Cardoso E. Aggravation of vasogenic cerebral edema by multiple-dose mannitol. *J Neurosurg* 1992;77:584-589.
82. Maioriello A, Chaljub G, Nauta H, Lacroix M. Chemical shift imaging of mannitol in acute cerebral ischemia. *J Neurosurg* 2002;97:687-691.
83. Smith J, Bodai B, Hill A. Prehospital stabilization of critically injured patients: A failed concept. *J Trauma* 1985;25:65-70.
84. Velasco I, Baena R. The role of the vagus nerve in hypertonic resuscitation of hemorrhagic shocked dogs. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2004;37:419-425.
85. Rocha e Silva M. Hypertonic saline resuscitation. *Medicina (B Aires)* 1998;58:393-402.
86. Velasco I, Pontieri V, Rocha e Silva M. Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 1980;239:H664-H669.
87. ACS. Choque. In: *Suporte Avançado de Vida no Trauma para Médicos*. Chicago: American College of Surgeons; 1997.
88. De Barros L, Baena R. Early hemodynamic effects of the rapid infusion of sodium chloride dextran-70 hypertonic solution as treatment for hemorrhagic shock in dogs. *Arq Bras Cardiol* 1993;61:217-220.
89. Cudd T, Purinton S. Cardiovascular, adrenocorticotropin, and cortisol responses to hypertonic saline in euvoletic sheep are altered by prostaglandin synthase inhibition. *Shock* 1998;10:32-36.
90. Allen D, Schertel E, Schamall L, Muir W. Lung innervation and the hemodynamic response to 7% sodium chloride in hypovolemic dogs. *Circulatory Shock* 1992;38:189-194.
91. Martin N, Patwardhan R, Alexander R. Characterization of cerebral hemodynamic phases following severe head trauma: hypoperfusion, hyperemia and vasoconstriction. *J Neurosurg* 1997;87:9-19.
92. Angle N, Hoyt D, Cabello-Passini R, Herdon-Remelius C, Loomis W, Junger W. Hypertonic saline resuscitation reduces neutrophil margination by suppressing neutrophil L selectin expression. *J Trauma* 1998;45:7-13.
93. Chen L, Huang H, Lee I, Hsu C, Lu P. Hypertonic saline enhances host defense to bacterial challenge by augmenting toll-like receptors. *Crit Care Med* 2006;18:48-55.
94. Ciesla D, Moore E, Zallen G, Biffl W, Silliman C. Hypertonic saline attenuation of polymorphonuclear neutrophil cytotoxicity: timing is everything. *J Trauma* 2000;48:388-395.
95. Vespa P, Prins M, Ronne-Engstrom E. Increase in extracellular glutamate caused by reduced cerebral perfusion pressure and seizures after human traumatic brain injury: a microdialysis study. *J Neurosurg* 1998;89:917-982.

-
96. Yamashita T, Kohmura E, Yamauchi A. Induction of Na⁺/myo-inositol cotransporter mRNA after rat cryogenic injury. *Brain Res Mol Brain Res* 1996;46:236-242.
 97. Wilson B, Jones R, Coleman S. The effects of various hypertonic sodium salt solutions on cisternal pressure. *Surgery* 1951;30:361-366.
 98. Gunnar W, Merlotti G, Barret J, Jonasson O. Resuscitation from hemorrhagic shock. Alterations of the intracranial pressure after normal saline, 3% saline and dextran-40. *Ann Surg* 1986;204:686-692.
 99. Gunnar W, Jonasson O, Merlotti G, Stone J, Barret J. Head injury and hemorrhagic shock: studies of the blood brain barrier and intracranial pressure after resuscitation with normal saline solution, 3% saline solution, and dextran-40. *Surgery* 1988;103:398-407.
 100. Gunnar W, Kane J, Barret J. Cerebral blood flow following hypertonic saline resuscitation in an experimental model of hemorrhagic shock and head injury. *Braz J Med Biol Res* 1989;22:287-289.
 101. Carrera R. Avaliação qualitativa da barreira hemato-encefálica após utilização de solução salina hipertônica em ratos jovens. [Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; 1998.
 102. Bacher A, Wei J, Grafe M, Quast M, Zornow M. Serial determinations of cerebral water content by magnetic resonance imagin after an infusion of hypertonic saline. *Crit Care Med* 1998;26:108-114.
 103. Legos J, Gritman K, Tuma R, Young W. Coadministration of methylprednisolone with hypertonic saline solution improves overall neurological function and survival rates in a chronic model of spinal cord injury. *Neurosurgery* 2001;49:1427-1433.
 104. Sumas M, Legos J, Nathan D, Lamperti A, Tuma R, Young W. Tonicity of resuscitative fluids influences outcome after spinal cord injury. *Neurosurgery* 2001;48:167-173.
 105. Zausinger S, Thal S, Kreimeier U, Messmer K, Schmid-Elsaesser R. Hypertonic fluid resuscitation from subarachnoid hemorrhage in rats. *Neurosurgery* 2004;55:679-687.
 106. Larive L, Rhoney D, Parker D, Coplin W, Carhuapoma J. Introducing hypertonic saline for cerebral edema: an academic center experience. *Neurocrit Care* 2004;1:435-440.
 107. Raghavan M, Marik P. Therapy of intracranial hypertension in patients with fulminant hepatic failure. *Neurocrit Care* 2006;4:179-189.
 108. Harutjunyan L, Carsten H, Rieger A, Menzel M, Grond S, Soukup J. Efficiency of 7,2% hypertonic saline hydroxyethyl starch 200/0,5 versus mannitol 15% in the treatment of increased intracranial pressure in neurosurgical patients - a randomized clinical trial. *Critical Care* 2005;9:R530-R540.
 109. ICMJE. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication. 2003.
 110. Carvalho G. Choque endotoxêmico em coelhos: importância da interleucina. [Mestrado]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco; 1996.
 111. Turner B, Wakin J, Secrest J, Zachary R. Neuroprotective effects of thiopental, propofol, and etomidate. *AANA* 2005;73:297-302.
 112. Girard F, Moumdjian R, Boudreault D, Chouinard P, Bouthilier A. The effect of propofol sedation on the intracranial pressure of patients with an intracranial space-occupying lesion. *Anesth Analg* 2004;99:573-577.
-

-
113. Fenstermacher J, Johnson J. Filtration and reflection coefficients of the rabbit blood-brain barrier. *Am J Physiol* 1966;211:341-346.
 114. Neuwelt E. Mechanisms of disease: The blood-brain barrier. *Neurosurgery* 2004;54:131-142.
 115. Raichle M. Neurogenic control of blood-brain barrier permeability. *Acta Neuropathol* 1983;SVIII:75-79.
 116. Paczynski R. Osmotherapy. Basic Concepts and Controversies. *Critical Care Clinics* 1997;13:105-129.
 117. Yatsushiro K, Niro M, Asakura T, Sasahira M, Terada K, Uchimura K. Magnetic resonance study of brain oedema induced by cold injury-changes in relaxation times before and after the administration of glycerol. *Acta Neurochir* 1990;51:113-115.
 118. Ravussin P, Archer D, Tyler J, Meyer E, Abou-Madi M, Diksic M. Effects of rapid mannitol infusions on cerebral blood volume. A positron emission tomographic study in dogs and man. *J Neurosurg* 1986;64:104-113.
 119. Roberts I, Schierhout G, Alderson P. Absence of evidence for the effectiveness of five interventions routinely used in the intensive care management of severe head injury: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:729-733.
-

Anexo 1 – Ofício nº 142/2004/CÉEA – UFPE

Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências Biológicas

Av. Prof. Nelson Chaves, s/n
50670-420 / Recife - PE - Brasil
fones: (55 81) 2126 8840 | 2126 8351
fax: (55 81) 2126 8350
www.ccb.ufpe.br



Ofício nº 142/2004/CÉEA

Recife, 22 de julho de 2004

Da Comissão de Ética em Experimentação Animal /UFPE
Para: Prof. Joacil Carlos da Silva
Departamento de Cirurgia Experimental CCS/UFPE

Os membros da Comissão de Ética em Experimentação Animal do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco (CEEa-UFPE) avaliaram a resposta de V. Sa. referente ao parecer da CEEa sobre o projeto de pesquisa intitulado **"Efeitos da administração de solução salina hipertônica (NaCl 10%) em coelhos submetidos a hipertensão intracraniana e choque hipovolêmico. Estudo comparativo com Manitol 20%"**. processo Nº 004895/2004-13.

Concluimos que os procedimentos descritos para a utilização experimental dos animais encontram-se de acordo com as normas sugeridas pelo Colégio Brasileiro para Experimentação Animal e com as normas internacionais estabelecidas pelo National Institute of Health Guide for Care and Use of Laboratory Animals as quais são adotadas como critérios de avaliação e julgamento pela CEEa-UFPE.

De acordo com as normas vigentes no Brasil, especialmente a Lei 9.605 – art. 32 e Decreto 3.179-art 17, de 21/09/1999, que trata da questão do uso de animais para fins científicos, ressaltamos ainda que o sacrifício dos animais experimentais, realizado no presente trabalho, justifica-se pelo fato de não existirem recursos alternativos para a realização do procedimento científico. Diante do exposto, emitimos um parecer favorável aos protocolos experimentais realizados.

Atenciosamente,


Profa. Silene Carneiro do Nascimento
Presidente da CEEa/UFPE

Anexo 2 - Dados tabelados (PAM, PIC e PPC).

tempo(min)	PAM											
	CONTROLE				MANITOL				SSH			
0	85,0	81,0	88,0	83,0	85,0	88,0	82,0	83,0	85,0	84,0	81,0	86,0
5	95,0	98,0	97,0	97,0	105,0	110,0	108,0	107,0	105,0	109,0	103,0	104,0
10	100,0	102,0	104,0	105,0	110,0	112,0	112,0	109,0	120,0	117,0	118,0	115,0
15	95,0	91,0	99,0	97,0	115,0	113,0	112,0	111,0	125,0	124,0	128,0	130,0
20	85,0	82,0	91,0	88,0	113,0	115,0	114,0	111,0	124,0	120,0	125,0	128,0
25	70,0	68,0	70,0	76,0	112,0	111,0	110,0	112,0	126,0	123,0	130,0	125,0
30	60,0	59,0	64,0	64,0	110,0	113,0	112,0	110,0	130,0	128,0	129,0	131,0
35	50,0	51,0	50,0	56,0	108,0	104,0	107,0	106,0	128,0	129,0	128,0	125,0
40	40,0	43,0	39,0	47,0	104,0	102,0	103,0	100,0	126,0	128,0	125,0	129,0
45	38,0	33,0	0,0	45,0	100,0	101,0	104,0	102,0	125,0	126,0	124,0	127,0
50	31,0	0,0		39,0	98,0	96,0	95,0	97,0	126,0	123,0	125,0	124,0
55	0,0			38,0	93,0	91,0	94,0	98,0	119,0	118,0	121,0	124,0
60				0,0	90,0	88,0	91,0	89,0	120,0	124,0	122,0	121,0
65					88,0	87,0	90,0	86,0	117,0	118,0	114,0	115,0
70					91,0	90,0	86,0	85,0	114,0	115,0	109,0	110,0
75					87,0	89,0	86,0	88,0	107,0	99,0	107,0	108,0
80					85,0	83,0	81,0	84,0	108,0	113,0	110,0	115,0
85					82,0	79,0	78,0	81,0	110,0	105,0	98,0	100,0
90					80,0	82,0	81,0	79,0	115,0	110,0	112,0	113,0

tempo(min)	PIC											
	CONTROLE				MANITOL				SSH			
0	3,0	5,0	4,0	2,0	1,0	5,0	3,0	4,0	1,0	4,0	2,0	3,0
5	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0	50,0
10	45,0	43,0	45,0	46,0	33,0	31,0	29,0	33,0	29,0	25,0	31,0	32,0
15	45,0	44,0	46,0	48,0	18,0	19,0	21,0	22,0	13,0	12,0	14,0	15,0
20	40,0	43,0	47,0	51,0	20,0	20,0	23,0	23,0	15,0	14,0	17,0	17,0
25	40,0	39,0	51,0	49,0	21,0	22,0	24,0	21,0	19,0	18,0	16,0	19,0
30	38,0	37,0	48,0	46,0	23,0	24,0	26,0	25,0	18,0	17,0	19,0	20,0
35	36,0	33,0	35,0	43,0	22,0	27,0	28,0	29,0	16,0	18,0	17,0	19,0
40	34,0	32,0	38,0	41,0	25,0	29,0	28,0	28,0	17,0	21,0	16,0	17,0
45	30,0	0,0	0,0	35,0	23,0	30,0	30,0	27,0	17,0	20,0	18,0	20,0
50	0,0			36,0	26,0	28,0	32,0	28,0	18,0	19,0	19,0	19,0
55				0,0	24,0	31,0	26,0	30,0	20,0	20,0	18,0	21,0
60					26,0	31,0	28,0	29,0	22,0	19,0	20,0	21,0
65					27,0	30,0	29,0	32,0	24,0	19,0	21,0	23,0
70					31,0	28,0	33,0	37,0	23,0	21,0	22,0	24,0
75					29,0	30,0	37,0	34,0	25,0	23,0	24,0	26,0
80					32,0	36,0	36,0	38,0	24,0	24,0	23,0	23,0
85					35,0	35,0	39,0	42,0	23,0	26,0	25,0	25,0
90					33,0	36,0	38,0	43,0	25,0	24,0	27,0	26,0

tempo(min)	PPC											
	CONTROLE				MANITOL				SSH			
0	92,0	93,0	93,0	95,0	86,0	83,0	79,0	79,0	84,0	80,0	79,0	83,0
5	45,0	48,0	47,0	47,0	55,0	60,0	58,0	57,0	55,0	59,0	53,0	54,0
10	50,0	48,0	54,0	51,0	77,0	81,0	83,0	76,0	91,0	92,0	87,0	83,0
15	40,0	38,0	45,0	40,0	97,0	94,0	91,0	89,0	112,0	112,0	114,0	115,0
20	30,0	25,0	23,0	25,0	93,0	95,0	91,0	88,0	109,0	106,0	108,0	111,0
25	20,0	20,0	13,0	15,0	91,0	89,0	86,0	91,0	107,0	105,0	114,0	106,0
30	12,0	14,0	2,0	10,0	87,0	89,0	86,0	85,0	112,0	111,0	110,0	111,0
35	4,0	10,0	4,0	4,0	86,0	77,0	79,0	77,0	112,0	111,0	111,0	106,0
40	4,0	1,0	0,0	4,0	79,0	73,0	75,0	72,0	109,0	107,0	109,0	112,0
45	1,0	0,0		4,0	77,0	71,0	74,0	75,0	108,0	106,0	106,0	107,0
50	0,0			2,0	72,0	68,0	63,0	69,0	108,0	104,0	106,0	105,0
55				0,0	69,0	60,0	68,0	68,0	99,0	98,0	103,0	103,0
60					64,0	57,0	63,0	60,0	98,0	105,0	102,0	100,0
65					61,0	57,0	61,0	54,0	93,0	99,0	93,0	92,0
70					61,0	62,0	53,0	48,0	91,0	94,0	87,0	86,0
75					58,0	59,0	49,0	54,0	82,0	76,0	83,0	82,0
80					53,0	47,0	45,0	46,0	84,0	89,0	87,0	92,0
85					47,0	44,0	39,0	39,0	87,0	79,0	73,0	75,0
90					47,0	46,0	43,0	36,0	90,0	86,0	85,0	87,0

Silva Junior, Joacil Carlos da

Efeitos de solução salina hipertônica e manitol em coelhos com hipertensão intracraniana aguda. – Recife: O Autor, 2006.

93 folhas : il., fig., tab., gráf.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Neurociência Experimental, 2006.

Inclui bibliografia, anexos.

1. Hipertensão intracraniana – Tratamento. 2. Neurocirurgia I. Título

616.8-089
617.48

CDU (2.ed.)
CDD (22.ed.)

UFPE
CCS2006-012