



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



Monografia

Manitol *versus* salina hipertônica na hipertensão intracraniana e no relaxamento cerebral

Diego Antonio de Melo Mascarenhas

Salvador (Bahia)
Setembro, 2013

Ficha catalográfica

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

M395 Mascarenhas, Diego Antonio de Melo
Manitol *versus* salina hipertônica na hipertensão intracraniana e no relaxamento cerebral/Diego Antonio de Melo Mascarenhas. Salvador: 2013.
viii, 27p.
Monografia (Conclusão de Curso). Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia, 2013.
Professor orientador: Ramon dos Santos El-Bachá

Palavras chaves: 1. Diuréticos – Uso terapêutico. 2. Hipertensão. 3. Pressão intracraniana. I. El-Bachá, Ramon dos Santos. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU – 615.254.1



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



Monografia

Manitol *versus* salina hipertônica na hipertensão intracraniana e no relaxamento cerebral

Diego Antonio de Melo Mascarenhas

Professor orientador: **Ramon dos Santos El-Bachá**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2013.1, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)
Setembro, 2013

Monografia: *Manitol versus salina hipertônica na hipertensão intracraniana e no relaxamento cerebral*, de **Diego Antonio de Melo Mascarenhas**.

Professor orientador: **Ramon dos Santos El-Bachá**

COMISSÃO REVISORA

- **Ramon dos Santos El-Bachá** (Presidente), Professor Associado III do Departamento de Biofunção do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: _____

- **Marcus Miranda Lessa**, Professor Adjunto I do Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: _____

- **Elieusa e Silva Sampaio**, Doutoranda do Curso de Doutorado do Programa de Pós graduação em Medicina e Saúde (PPgMS) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

Assinatura: _____

Membro suplente

Marcelle Alvarez Rossi, Professora Adjunta do Departamento de Biomorfologia do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no V Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2013.

Cada um tem sua raridade: selo, flor, dente de elefante. Uns têm até felicidade! Eu tenho ... (extraído do poema “Retrato Falante”, de **Cecília Meireles**)

Com toda gratidão, a Deus,
aos meus pais,
Pedro Mascarenhas e Maria Eliane
e a minha irmã,
Fabianne Mascarenhas.

EQUIPE

- Diego Antonio de Melo Mascarenhas, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: diegoamm20@gmail.com;
- Ramon dos Santos El-Bachá, Instituto de Ciências da Saúde/UFBA.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Instituto de Ciências da Saúde (ICS)

FONTES DE FINANCIAMENTO

1. Recursos Próprios.

AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, Doutor Ramon dos Santos El-Bachá, pela presença constante, orientação e atenção.

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABELAS	2
I. RESUMO	3
II. OBJETIVOS	4
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	5
IV. METODOLOGIA	9
V. RESULTADOS	11
VI. DISCUSSÃO	18
VII. CONCLUSÕES	23
VIII. SUMMARY	24
IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	25

ÍNDICE DE TABELAS

TABELAS

TABELA 1. Descritores utilizados e número de artigos selecionados	11
TABELA 2. Número de artigos selecionados após aplicação de critérios	11
TABELA 3. Títulos e autores dos artigos selecionados	12

I. RESUMO

MANITOL *VERSUS* SALINA HIPERTÔNICA NA HIPERTENSÃO INTRACRANIANA E NO RELAXAMENTO CEREBRAL. Introdução:

A hipertensão intracraniana é uma condição potencialmente devastadora de uma injúria neurológica primária, sendo por isso considerada uma emergência médica. Um dos tratamentos utilizados em pacientes com hipertensão intracraniana é a terapia hiperosmolar, que atua gerando um gradiente osmótico entre o espaço intravascular e o tecido cerebral, provocando uma desidratação do tecido cerebral e consequente redução da pressão intracraniana. Alguns estudos recentes têm mostrado uma superioridade das soluções salinas hipertônicas em relação ao manitol no tratamento osmótico da hipertensão intracraniana, no entanto outros estudos têm mostrado o contrário. Objetivo: Investigar qual a melhor estratégia de osmotherapia para o tratamento da hipertensão intracraniana e para o relaxamento cerebral, se manitol ou solução salina hipertônica. Metodologia: A presente revisão foi realizada a partir de uma revisão sistemática da literatura, utilizando o PUBMED como ferramenta de pesquisa e palavras chaves e critérios de inclusão e exclusão de trabalhos. Nesta revisão foram selecionados ensaios clínicos que comparavam manitol e solução salina hipertônica no tratamento da hipertensão intracraniana e no relaxamento cerebral, além de outras revisões sistemáticas com metanálise sobre o tema. Resultados: Os trabalhos selecionados tiveram resultados não concordantes em relação a qual o melhor tratamento. Discussão: A análise dos resultados mostra que quando administrados em doses osmóticas equivalentes e quando a solução salina hipertônica é utilizada em sua forma pura, manitol e solução salina hipertônica têm eficácia semelhante. A superioridade das soluções salinas hipertônicas parece estar associada às diferentes formulações destas, com hidroxietilamido e dextran, que potencializam o efeito osmótico. Conclusões: As soluções salinas hipertônicas parecem ser superiores ao manitol em relação à magnitude da redução da pressão intracraniana aumentada, quando associadas à hidroxietilamido ou dextran. No entanto, considerá-las como um novo padrão ouro ainda é cedo e mais ensaios clínicos randomizados precisam ser realizados para confirmar essa superioridade.

Palavras chaves: 1. Diuréticos – Uso terapêutico; 2. Hipertensão; 3. Pressão Intracraniana.

II. OBJETIVOS

Principal

Investigar qual a melhor estratégia de osmotherapia para o tratamento da pressão intracraniana elevada e para o relaxamento cerebral, se manitol ou solução salina hipertônica (SSH).

Secundários

1. Avaliar se as SSH podem ser consideradas o novo padrão ouro para o tratamento da HIC;
2. Avaliar criticamente os estudos referentes ao tema recentemente publicados;
3. Identificar efeitos adversos das duas terapias.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A pressão intracraniana (PIC) é definida como a pressão exercida pelo conteúdo da calota craniana (sangue, tecido cerebral e líquido cefalorraquidiano (LCR)) sobre a abóbada craniana, uma estrutura rígida e com volume interno fixo em indivíduos adultos. Segundo a hipótese de Monroe-Kellie, a soma dos volumes intracranianos (sangue, tecido cerebral e LCR) é constante, e um aumento em qualquer um deles deve ser compensado por uma redução equivalente em outra, ou então a PIC aumenta (Rangel-Castillo et al., 2008).

A literatura didática e os ensaios clínicos randomizados sobre o tema consideram que os valores normais da PIC oscilam entre 5-15 mmHg (7.5-20 cmH₂O). HIC, hipertensão do líquido cefalorraquidiano ou PIC elevada é definida pela ocorrência de episódios recorrentes de PIC >20 mmHg durante um período maior que 5-10 minutos, a despeito de um tratamento médico inicial (Francony et al., 2008; Oddo et al., 2009).

A HIC é uma emergência médica e deve ser reconhecida e tratada o mais rapidamente possível. A HIC é provavelmente a causa mais comum de morte em pacientes com traumatismo crânio-encefálico (Lescot et al., 2008). As principais causas de PIC elevada são tumores cerebrais, trauma, hemorragia intracerebral não-traumática, acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico, hidrocefalia, HIC benigna idiopática, obstrução das vias aéreas, hipóxia ou hipercapnia, hipertensão ou hipotensão arteriais, postura, hiperpirexia, convulsões, drogas, insuficiência hepática, lesões em massa, aumento do volume sanguíneo e edema cerebral (Rangel-Castillo et al., 2008).

O aumento da PIC causa danos ao cérebro através da diminuição da perfusão sanguínea cerebral, por uma diminuição do fluxo sanguíneo cerebral (FSC), e através da herniação do tecido cerebral. Uma elevação da PIC >20 mmHg desempenha um papel importante no agravamento do estado neurológico através do comprometimento da perfusão sanguínea cerebral (Francony et al., 2008). Uma elevação da PIC acompanhada por uma baixa pressão de perfusão cerebral (PPC) deve ser evitada em pacientes neurocríticos (Harutjunyan et al., 2005). PIC elevada é uma potencial complicação fatal de vários problemas que podem acometer o sistema nervoso central, incluindo traumatismo craniano, hipóxia cerebral, hemorragia intracraniana espontânea, tumores e infecções do sistema nervoso central (Nau, 2000).

As principais manifestações clínicas nos pacientes com HIC são cefaleia, alterações visuais (papildema), náuseas e vômitos; além das manifestações clínicas secundárias a herniação cerebral (Carlotti Júnior et al., 1998). A resposta de Cushing (aumento da pressão arterial, bradicardia e alterações no ritmo respiratório) também pode estar presente, mas é um fenômeno inconstante que parece estar relacionado com a gravidade da HIC (Carlotti Júnior et al., 1998).

Uma abordagem essencial a um paciente com HIC requer um rápido reconhecimento e tratamento do estado. O reconhecimento precoce de tais episódios (PIC > 20 mmHg e PPC < 60 mmHg) por neumonitorização e a seleção de uma droga eficaz e segura para o tratamento são essenciais para a neuroproteção (Harutjunyan et al., 2005). As técnicas de relaxamento cerebral são também fundamentais na anestesia para neurocirurgias, sendo de grande interesse para abordagens neurocirúrgicas e considerada medida neuroprotetora, pois pode reduzir a compressão cirúrgica, a hipoperfusão local e a isquemia cerebral (Boas et al., 2011).

Pacientes com suspeita de HIC devem ter PIC e extração cerebral de oxigênio monitorados; pacientes com lesão cerebral também devem ser monitorados em relação a parâmetros sistêmicos, incluindo ventilação, oxigenação, eletrocardiograma, ritmo cardíaco, pressão sanguínea, temperatura, glicemia e entrada e de saída de fluidos (Rangel-Castillo et al., 2008).

O manejo da HIC envolve a adoção de medidas gerais (elevação da cabeceira do leito, desobstrução de vias aéreas, correção dos distúrbios hidroeletrolíticos e ventilação mecânica) e de medidas específicas (drenagem de líquido cefalorraquidiano, hiperventilação, terapia hiperosmolar, glicocorticoides, barbitúricos e hipotermia) (Carlotti Júnior et al., 1998). Os objetivos do tratamento da HIC incluem a manutenção da PIC < 20-25 mmHg; manutenção da PPC > 60 mmHg, mantendo a pressão arterial média (PAM) adequada e evitar fatores que agravem ou precipitem a PIC elevada (Rangel-Castillo et al., 2008).

Terapia hiperosmolar é uma das alternativas utilizada no tratamento da PIC elevada. A terapia hiperosmolar age principalmente produzindo um gradiente osmótico entre o compartimento intravascular e o tecido cerebral, o que proporciona uma desidratação deste e conseqüente redução da PIC. O objetivo fundamental da osmoterapia é criar um gradiente osmótico, causando saída de água do tecido cerebral

extracelular para a vasculatura, diminuindo assim o volume intracraniano (Raslan & Bhardwaj, 2007).

Os dois principais agentes utilizados são manitol e SSH. O manitol é frequentemente administrado como primeira linha no primeiro tratamento médico da HIC (Oddo et al., 2009). Infusão intravenosa de manitol é considerada padrão-ouro para o tratamento da HIC (Harutjunyan et al., 2005).

O uso da SSH na HIC foi apontado pela primeira vez em 1919 (Oddo et al., 2009) por seus efeitos benéficos na fisiopatologia cerebral, no entanto, SSH não conseguiu atrair o interesse e o campo de aplicação que merecia (Upadhyay et al., 2010). Contudo, o uso de SSH em diferentes concentrações tem ressurgido na terapêutica da PIC elevada e em anos recentes tem havido um interesse ressurgente na sua utilização (Oddo et al., 2009).

A SSH age através de mecanismos osmóticos, o mesmo do manitol. As soluções hipertônicas agem através da desidratação do tecido cerebral e através de mecanismos de ação secundários como redução da viscosidade sanguínea, aumento da tonicidade do plasma, aumento da perfusão tecidual regional do cérebro, aumento do débito cardíaco e da PAM, diminuição da resposta inflamatória do cérebro à lesão, recuperação dos potenciais de membrana normais, redução do volume pulmonar extravascular e redução da produção do líquido (Suarez, 2004). A alteração induzida na PIC por SSH pode ser explicada principalmente por uma redução no volume do cérebro através de uma ação osmótica direta (Harutjunyan et al., 2005; Francony et al., 2008).

A administração de SSH produz um gradiente osmótico entre o compartimento intravascular e os compartimentos intracelular e intersticial, levando ao encolhimento do tecido cerebral, onde a BHE está intacta, e portanto, a uma redução na PIC (White et al., 2011). A impermeabilidade aos solutos (sódio e manitol) e a osmolaridade são determinantes no movimento da água através da BHE; quando a osmolaridade plasmática aumenta, o gradiente osmótico direciona a água para fora do tecido cerebral (Boas et al., 2011).

Alguns autores argumentam em favor da superioridade da SSH em relação ao manitol no tratamento da HIC, no entanto ainda há poucos estudos clínicos comparando SSH com manitol e não existem atualmente dados suficientes para aconselhar o uso de

um ao invés do outro (Oddo et al., 2009), além disso ainda não há um protocolo padronizado quanto às indicações apropriadas ao uso, dosagem, tempo de uso, melhor método de infusão melhor concentração e melhor formulação. Se SSH é superior ao manitol para o controle da HIC, isso ainda é uma questão controversa (Oddo et al., 2009).

IV. METODOLOGIA

Desenho de Estudo

O presente trabalho consiste em uma revisão de literatura sobre o tema.

Base de Dados

Na presente revisão de literatura foi utilizado como ferramenta de pesquisa o PUBMED (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

Estratégia de Busca

A estratégia da pesquisa baseou-se no modelo PPR (Problema, Preditor, Resultado) através do seguinte questionamento: Em um paciente com HIC ou submetido a neurocirurgia, qual o melhor tratamento para PIC elevada ou para o relaxamento cerebral, manitol ou solução salina hipertônica? A pesquisa foi realizada no dia 13/04/2013 a partir dos seguintes termos, respeitando o modelo PPR, onde Problema: (((((increased intracranial pressure) OR intracranial hypertension) OR raised intracranial pressure) OR intracranial surgery) OR neurosurgery) OR elevated intracranial pressure; Preditor: (((hypertonic saline) OR hypertonic isoncotic saline) OR saline solution) AND mannitol e Resultado: (((decrease) OR reduced) OR reduction) OR relaxation) OR controlling. Após a pesquisa em separado dos elementos componentes do modelo PPR, estes foram combinados através da ferramenta de pesquisa avançada do PUBMED: ((#1) AND #2) AND #3 (tabela 1), onde (#1) foi o Problema, (#2) foi o Preditor e (#3) foi o Resultado.

Crítérios de Inclusão e Exclusão

Data de Publicação: Na presente revisão de literatura foram excluídos trabalhos publicados antes do ano de 2003, priorizando-se os trabalhos publicados nos últimos 10 anos, de modo a selecionar os trabalhos mais recentes sobre o tema.

Idioma e Tipo de Estudo: Quanto ao idioma e ao tipo de estudo/desenho foram selecionados apenas trabalhos publicados em língua inglesa e trabalhos que se tratavam de ensaios clínicos e outras revisões sistemáticas com metanálise.

Após a triagem dos artigos que se enquadravam nos critérios de data e idioma, foi realizada uma nova triagem de artigos a partir do título, onde foram selecionados os

artigos que pareciam tratar-se de uma comparação entre manitol e SSH ou de uma revisão sistemática com metanálise sobre o tema. A partir da triagem realizada através da leitura dos títulos, foi realizada uma nova triagem a partir da leitura dos resumos dos artigos selecionados, excluindo-se os artigos que não tratavam de uma comparação entre manitol e soluções salinas, os artigos que não eram ensaios clínicos ou que não eram revisões sistemáticas com metanálise, os estudos que foram realizados em populações não-humanas como ratos ou coelhos, os estudos que não avaliaram os efeitos dos tratamentos sobre a PIC ou sobre o relaxamento cerebral, os estudos de revisão sistemática com metanálise que comparavam outros agentes além do manitol e da SSH e outros considerados não pertinentes. Após a leitura dos resumos, todos os artigos restantes que se enquadraram nos critérios estabelecidos foram lidos e incluídos nos resultados desta revisão sistemática da literatura sobre o tema.

V. RESULTADOS

A pesquisa do elemento Problema do modelo PPR através da sintaxe utilizada selecionou um total de 273.498 artigos; a pesquisa do elemento Preditor selecionou 2.033 artigos e a pesquisa do elemento Resultados selecionou 2.288.265 artigos. Após a combinação dos elementos do modelo PPR utilizado na pesquisa, foi selecionado um total de 78 artigos. Após a adaptação da pesquisa aos critérios de idioma e data, restaram 49 artigos, e após a leitura dos títulos, 20 artigos foram selecionados para a leitura de seus resumos. Um total de 20 artigos tiveram seus resumos lidos, ao final da leitura destes resumos, foi selecionado um número final de 11 artigos que foram incluídos nos resultados desta pesquisa (Tabelas 1 e 2).

Tabela 1. Descritores utilizados e número de artigos selecionados

<i>Search</i>	<i>Add to builder</i>	<i>Query</i>	<i>Itens found</i>
#1	<i>Add</i>	<i>increased intracranial pressure OR intracranial hypertension OR raised intracranial pressure OR intracranial surgery OR neurosurgery OR elevated intracranial pressure</i>	273.498
#2	<i>Add</i>	<i>hypertonic saline OR hypertonic isoncotic saline OR saline solution AND mannitol</i>	2.033
#3	<i>Add</i>	<i>decrease OR reduced OR reduction OR relaxation OR controlling</i>	2.288.265
#4	<i>Add</i>	<i>((#1) AND #2) AND #3</i>	78

Tabela 2. Número de artigos selecionados após aplicação de critérios

<i>Crítérios</i>	<i>Artigos</i>
Idioma, Data e Tipo de estudo	49
Leitura dos títulos	20
Leitura dos resumos	11

Os 11 artigos selecionados para esta revisão de literatura foram organizados e totalmente lidos (Tabela 3).

Tabela 3. Títulos e autores dos artigos selecionados

Título do artigo	Citação
<i>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</i>	Harutjunyan et al. (2005)
<i>Equimolar doses of mannitol and hypertonic saline in the treatment of increased intracranial pressure</i>	Francony et al. (2008)
<i>Role of hypertonic saline and mannitol in the management of raised intracranial pressure in children: a randomized comparative study</i>	Upadhyay et al. (2010)
<i>Comparison of mannitol and hypertonic saline in the treatment of severe brain injuries</i>	Sakellaridis et al. (2011)
<i>Randomized, controlled trial on the effect of a 20% mannitol solution and a 7.5% saline/6% dextran solution on increased intracranial pressure after brain injury</i>	Battison et al. (2005)
<i>Comparison of Effects of Equiosmolar Doses of Mannitol and Hypertonic Saline on Cerebral Blood Flow and Metabolism in Traumatic Brain Injury</i>	Cottenceau et al. (2011)
<i>Hypertonic saline for treating raised intracranial pressure: literature review with meta-analysis</i>	Mortazavi et al. (2012)
<i>Hypertonic saline versus mannitol for the treatment of elevated intracranial pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials</i>	Kamel et al. (2011)
<i>Hydroelectrolytic balance and cerebral relaxation with hypertonic isoncotic saline versus mannitol (20%) during elective neuroanesthesia</i>	Boas et al. (2001)
<i>A Comparison of 3% Hypertonic Saline and Mannitol for Brain Relaxation During Elective Supratentorial Brain Tumor Surgery</i>	Wu et al. (2010)
<i>Effect of Equiosmolar Solutions of Mannitol versus Hypertonic Saline on Intraoperative Brain Relaxation and Electrolyte Balance</i>	Rozet et al. (2007)

Harutjunyan et al. (2005), a partir de um ensaio clínico randomizado prospectivo, investigaram e compararam a eficácia e a segurança de SSH hidroxietilamido (7,2% NaCl/HES 200/0,5) e o manitol 15%. Quarenta pacientes neurocirúrgicos (com trauma cerebral, hemorragia intracerebral espontânea ou hemorragia subaracnóidea) foram selecionados, obtendo-se um número final de 32 pacientes elegíveis para o estudo, onde 17 pacientes foram randomizados para receber SSH hidroxietilamido (7,2% NaCl / HES 200/0,5) e 15 pacientes foram randomizados para receber manitol 15%. Neste trabalho foi avaliada a magnitude da redução da PIC e o tempo decorrido entre o início da administração das drogas e a redução da PIC. Ambas as drogas diminuíram a PIC aos valores almejados, havendo significância estatística ($p < 0.0001$) nos resultados obtidos quando comparados aos valores iniciais da PIC. Na comparação entre o grupo que recebeu manitol e o grupo que recebeu SSH, a PIC sofreu uma redução maior e mais rápida no grupo em que SSH foi administrada, com ambas as comparações também apresentando resultados estatisticamente significantes ($p < 0.01$ e $p < 0.0002$, respectivamente). Na avaliação da PPC, tanto manitol como SSH foram capazes de aumentar a PPC ($p < 0.0001$ em ambos os tratamentos), onde a melhora da PPC foi maior no grupo em que SSH foi administrada ($p < 0.01$). A partir deste estudo Harutjunyan et al. (2005) concluíram que SSH (7,2% NaCl/HES 200/0,5) é mais eficaz que manitol 15% no tratamento da HIC, sugerindo uma dose inicial de 1,4 ml/kg de SSH (7,2% NaCl/HES 200/0,5) para o tratamento da PIC elevada.

Francony et al. (2008), a partir de um ensaio clínico randomizado compararam os efeitos de doses equiosmolares de manitol 20% versus SSH 7,45% no tratamento da PIC elevada sustentada em pacientes com TCE e AVC. Um total de 20 pacientes foi selecionado para o estudo, onde 10 pacientes receberam manitol 20% e 10 pacientes receberam SSH 7,45%. A magnitude da redução da PIC foi avaliada. Os tratamentos com manitol e SSH reduziram de forma igual e duradoura a PIC, não havendo diferença estatisticamente significativa entre o grupo que recebeu manitol e o grupo que recebeu SSH, apesar de haver uma maior redução percentual da PIC no grupo tratado com manitol. A PPC teve aumento significativo apenas nos pacientes tratados com manitol, enquanto grandes mudanças na tensão de oxigênio no tecido cerebral não foram visualizadas em nenhum dos grupos.

Um estudo randomizado comparativo entre manitol e SSH no tratamento da PIC elevada em crianças foi realizado por Upadhyay et al. (2010). Duzentos pacientes pediátricos (12-18 anos) com sinais e sintomas clínicos de PIC elevada foram alocados neste estudo, obtendo-se um número final de 198 pacientes elegíveis para o estudo. Os pacientes foram randomizados em dois grupos que receberam manitol (n=98) ou SSH 3% (n=100). A análise dos efeitos dos tratamentos sobre a PIC elevada foi realizada de maneira indireta, onde a PIC foi “estimada” a partir da fórmula: pressão arterial média (PAM) = pressão de perfusão cerebral (PPC) + pressão intracraniana (PIC), considerando-se a PPC constante e conseqüentemente a PIC diretamente proporcional a PAM. A proporcionalidade entre a PIC e a PAM foi avaliada, mas os valores exatos da PIC e da PPC não foram obtidos, apenas os valores da PAM. Neste estudo Upadhyay et al. (2010) observaram uma maior eficácia da SSH em comparação com o manitol. Uma diminuição de horas-coma pôde ser evidenciada no grupo tratado com SSH.

Sakellaridis et al. (2011) a partir de um ensaio clínico compararam manitol 20% e SSH 15% administrados em doses com cargas osmóticas semelhantes (2ml/kg e 0.42ml/kg, respectivamente) no que diz respeito a magnitude da redução da PIC e a duração deste efeito em pacientes com TCE. Um total de 29 pacientes foi selecionado e 199 eventos hipertensivos foram registrados. O efeito dos medicamentos utilizados foi avaliado a partir da comparação dos resultados dos tratamentos dos eventos hipertensivos, onde foram comparados os eventos de PIC elevada tratados com manitol versus eventos de PIC elevada tratados com SSH nos mesmos pacientes. Todos os 29 pacientes receberam manitol 20% e SSH 15%. O primeiro agente a ser utilizado foi escolhido de forma aleatória, e a seguir, a utilização de manitol ou SSH foi alternada. Os resultados deste trabalho não revelaram diferenças estatisticamente significantes em relação à magnitude da redução da PIC e a duração dessa redução.

Battison et al. (2005) selecionaram 9 pacientes internados em uma unidade de terapia intensiva de um hospital que necessitaram de tratamento para HIC, 6 pacientes com HIC secundária a TCE e 3 pacientes com HIC secundária a hemorragia subaracnoidea. Os pacientes receberam doses equiosmolares de manitol 20% (249 mOsm) e de SSH 7,5% associada a dextran-70 (7,5% NaCl/6% dextran-70), onde foi analisado os efeitos destes agentes osmóticos sobre os eventos de PIC elevada. Os 9 pacientes receberam 4 tratamentos cada, 2 com manitol e 2 com SSH. A ordem dos 2 primeiros tratamentos foi randomizada: A-manitol/SSH e B-SSH/manitol; a ordem dos

terceiro e quarto tratamentos foi determinada similarmente. Os resultados deste estudo mostraram que ambos, manitol e SSH foram eficazes na redução da PIC ($p=0,014$). Quando comparados em relação à magnitude da redução da PIC, os resultados demonstraram uma superioridade da SSH ($p=0,014$). Em relação à duração da redução da PIC, a duração da redução foi maior após a administração de SSH ($p=0,044$). Battison et al. (2005) concluíram que SSH 7,5% associada a dextran-70 (7,5% NaCl/6% dextran-70) pode ser uma alternativa no tratamento da HIC e que a relação custo-benefício deve ser considerada importante, já que SSH associada a dextran é mais cara que o manitol.

Cottenceau et al. (2011) selecionaram 56 pacientes de 2 hospitais universitários distintos, dos quais 47 foram elegíveis para o estudos, com PIC elevada secundária a TCE. Os 47 pacientes foram randomizados, onde 25 pacientes receberam manitol 20% (4ml/kg) e 22 pacientes receberam SSH 7,45% (2ml/kg), ambos administrados em doses equiosmolares. A análise estatística dos efeitos dos tratamentos sobre a PIC elevada revelou que ambos foram eficazes na redução da PIC ($p=0.0001$). Quando ambos os tratamentos foram comparados em relação a magnitude da redução da PIC elevada e a duração do efeito, os resultados não revelaram nenhuma significância estatística. Cottenceau et al. (2011) concluíram em seu trabalho que manitol e SSH, quando administrados em doses com cargas osmóticas semelhantes, tem igual eficácia na resolução da HIC.

Mortazavi et al. (2012), através de uma revisão de literatura com metanálise, selecionaram e compararam estudos que comparavam manitol versus SSH e que tinham como objetivo primordial a redução da PIC. A metanálise deste trabalho incluiu 8 estudos que relataram falha ou insuficiência no tratamento com o uso de manitol ou SSH. Mortazavi et al. (2012) compararam o número de pacientes ou episódios tratados com SSH onde houve falha terapêutica versus o número de episódios tratados com manitol ou solução salina normal em que houve falha terapêutica. A análise estatística da comparação revelou significância estatística. A partir desta revisão de literatura, o autor concluiu que SSH é um método eficaz na redução da PIC seja qual for a origem da HIC (traumática ou não-traumática), sendo essa eficácia maior que a vista após a administração do manitol ($p=0,002$). Mortazavi et al. (2012) também verificaram um resultado mais favorável nos resultados da PIC a curto prazo após SSH, não importando a concentração ou modo de administração (bolus ou por gotejamento contínuo); efeitos

adversos graves após a administração da SSH também não foram relatados. No entanto, Mortazavi et al. (2012) não concluíram que SSH tenha um benefício claro em comparação ao manitol em relação ao estado neurológico, embora haja uma tendência de menor positividade para a SSH.

Kamel et al. (2011), a partir de uma metanálise de 5 ensaios clínicos randomizados em que doses equiosmolares de SSH e manitol foram administrados para o tratamento da PIC elevada independentemente da causa subjacente, concluíram que SSH é mais eficaz que o manitol para o tratamento da HIC e não identificaram nenhum evento adverso. Kamel et al. (2011), ao contrário de Mortazavi et al. (2012), compararam o número de episódios de PIC elevada tratados com sucesso após a administração de manitol e SSH e calcularam a diferença da redução média da PIC entre os dois grupos. Porém, o estudo de Kamel et al. (2011) utilizou estudos em que SSH de diferentes formulações foram usadas, como soluções salinas acrescidas de amido e lactato. Apesar de revelar uma superioridade da SSH, Kamel et al. (2011) não recomendam firmemente a utilização de SSH no tratamento de primeira linha da HIC devido as limitações de seu estudo, como pequeno número de ensaios elegíveis e diferenças metodológicas desses ensaios. Nem todos os ensaios utilizados nessa metanálise revelaram uma superioridade da SSH em relação ao manitol.

Boas et al. (2011) fizeram uma comparação entre manitol 20% e SSH (NaCl 7,2%/HES (200/0,5) 6%) em cargas equiosmolares utilizados no relaxamento cerebral de pacientes submetidos a procedimentos neurocirúrgicos eletivos para clipagem de aneurisma cerebral, correção de má-formações arteriovenosas ou remoção de tumor cerebral. Foram selecionados 29 pacientes, onde 17 pacientes receberam manitol 20% e 12 pacientes receberam SSH. O relaxamento cerebral foi avaliado subjetivamente pelo mesmo neurocirurgião, que desconhecia a terapia hiperosmolar utilizada, nos diferentes tempos programados. A avaliação foi realizada por meio de uma escala que comportava quatro pontos: 1) Relaxamento perfeito, 2) Relaxamento satisfatório, 3) Cérebro firme e 4) Cérebro estufado. Não houve diferença estatística significativa em relação ao relaxamento cerebral quando o grupo que recebeu manitol foi comparado com o grupo que recebeu SSH. Boas et al. (2011) concluíram que SSH (NaCl 7,2%/HES (200/0,5) 6%) e manitol, em dose única e com cargas osmolares equivalentes foram seguros e efetivos em produzir um relaxamento cerebral satisfatório em pacientes submetidos a procedimentos neurocirúrgicos eletivos sob anestesia.

Wu et al. (2010) através de um estudo prospectivo randomizado duplo-cego compararam os efeitos de doses equiosmolares de manitol 20% versus SSH 3% no relaxamento cerebral durante cirurgias eletivas para o tratamento de tumor cerebral supratentorial. Os pacientes foram divididos em 2 grupos, onde um grupo recebeu manitol (n=116) e o outro SSH (n=122). O relaxamento cerebral foi avaliado por neurocirurgiões durante a cirurgia, que classificavam o relaxamento cerebral em macio, adequado ou apertado. Quando comparado o número de cérebros classificados em macio, adequado ou apertado entre os 2 grupos, a análise estatística revelou que o relaxamento cerebral foi melhor no grupo que recebeu SSH em comparação ao grupo que recebeu manitol ($p=0,02$).

Rozet et al. (2007) avaliaram o relaxamento cerebral em 40 pacientes submetidos a craniotomia para o tratamento de diversas patologias cerebrais. Metade (n=20) dos pacientes selecionados receberam manitol 20% (1098 mOsm/l) e a outra metade (n=20) receberam doses equiosmolares de SSH 3% (1024 mOsm/l). Os cirurgiões avaliaram o relaxamento cerebral através de uma escala de 4 pontos: 1) Perfeitamente relaxado, 2) Satisfatoriamente relaxado, 3) Cérebro firme e 4) Cérebro abaulado. A comparação do relaxamento cerebral entre os grupos que receberam manitol ou SSH não revelaram significância estatística ($p=0,8$); o relaxamento cerebral em ambos os grupos foi semelhante.

VI. DISCUSSÃO

Todos os 11 artigos incluídos nesta revisão de literatura comprovaram e confirmaram a eficácia do manitol e das SSH no tratamento da HIC e no relaxamento cerebral de pacientes a serem submetidos a procedimentos neurocirúrgicos. No entanto, quando foi realizada uma comparação entre manitol e SSH, os resultados dos trabalhos variaram entre si. Alguns trabalhos revelaram uma superioridade das SSH em relação à redução da PIC, enquanto outros não revelaram diferenças estatisticamente significantes entre o manitol e as SSH.

Os resultados dos 6 ensaios clínicos incluídos nesta revisão que compararam os efeitos do manitol e das SSH sobre a PIC elevada (Battison et al., 2005; Harutjunyan et al., 2005; Francony et al., 2008; Upadhyay et al., 2010; Cottenceau et al., 2011; Sakellaridis et al., 2011) não foram concordantes. A diferença de resultados obtidos nestes trabalhos parece estar associada à diferença das cargas osmóticas das doses de manitol ou SSH administradas e às diferentes formulações de SSH utilizadas. Os estudos que comparam cargas osmóticas semelhantes de manitol versus SSH pura, sem adição de amido, dextran, lactato ou outro composto (Francony et al., 2008; Cottenceau et al., 2011; Sakellaridis et al., 2011) não encontraram diferenças estatisticamente significantes em relação à magnitude da redução da PIC e à duração do efeito das drogas. Quando utilizada associada a formulações com hidroxietilamido ou dextran (Battison et al., 2005; Harutjunyan et al., 2005), a SSH tem um efeito superior sobre a redução da PIC elevada em relação ao manitol. Quando associada a alguma formulação, as SSH parecem ter um efeito superior ao manitol, mesmo quando cargas osmóticas semelhantes são comparadas; como Battison et al. (2005) revelaram em seu estudo, que utilizou SSH associada a dextran, apesar deste trabalho incluir um pequeno número de pacientes (n=9). Francony et al. (2008) destacaram em seu trabalho que SSH combinada com formulações de amido, hidroxietilamido ou dextran tem seu efeito prolongado sobre a redução da PIC, por estas substâncias. Amido, hidroxietilamido, dextran ou lactato podem potencializar o efeito osmótico da SSH. Para Francony et al. (2008) a comparação entre manitol e SSH deve ser feita em estudos que comparem doses equiosmolares de ambos e SSH sem adição de outros agentes que poderiam potencializar o seu efeito osmótico, para então assim, inferir qual das duas substâncias é superior no tratamento da HIC.

Em relação à causa subjacente da HIC, os tratamentos com manitol ou SSH parecem não ter efeitos diferenciados, de acordo com análise dos 6 ensaios clínicos incluídos nesta revisão; onde as principais causas de PIC elevada dos pacientes selecionados para os estudos foram TCE ou hemorragia intracraniana. O trabalho de Upadhyay et al. (2010) revelou uma superioridade da SSH pura em relação ao manitol, no entanto Upadhyay et al. (2010) não realizaram uma medida exata da PIC, apenas avaliaram a proporcionalidade da PIC com a PAM, considerando a PPC uma medida constante, mas que na verdade pode variar em pacientes com HIC, de modo que conclusões definitivas não podem ser tomadas a partir deste estudo.

Apesar dos resultados apresentados por Mortazavi et al. (2012), sua revisão não diferenciou e não comparou os estudos em que doses equiosmolares de manitol e SSH foram administradas, estudos que utilizaram manitol ou SSH em doses não-equiosmolares ou equiosmolares foram comparados em conjunto. Além disso, Mortazavi et al. (2012) incluíram em sua revisão estudos que utilizavam SSH pura ou associada a diferentes formulações, não diferenciando esses estudos. A metanálise de Mortazavi et al. (2012) analisou apenas a taxa de falha ou insuficiência no tratamento da PIC elevada após a administração de manitol ou SSH, não analisando a magnitude da redução da PIC elevada ou a duração deste efeito. Outro fato importante foi que Mortazavi et al. (2012) compararam o número de pacientes ou episódios tratados com SSH onde houve falha terapêutica versus o número de episódios tratados com manitol ou solução salina normal em que houve falha terapêutica; ou seja comparou o grupo das SSH com o grupo do manitol e das soluções salinas normais, o que parece ser inconsistente para o que deveria ser uma comparação entre manitol e SSH. As soluções salinas normais são conhecidas por não terem um efeito tão eficaz na redução da HIC, já que não são capazes de gerar um gradiente osmótico efetivo entre sangue e tecido cerebral.

Apesar de Kamel et al. (2011) avaliarem a diferença da magnitude da redução da PIC elevada entre manitol e SSH, utilizados em doses equiosmolares, e revelarem uma superioridade das SSH em relação ao manitol, dos 5 estudos incluídos nesta metanálise, 3 utilizaram SSH associada a formulações com hidroxietilamido, dextran ou lactato, 1 comparou SSH com manitol em doses não equiosmolares e apenas 1 estudo utilizou SSH pura e comparou esta com o manitol em doses equiosmolares.

Em relação à comparação entre manitol e SSH no relaxamento cerebral de pacientes a serem submetidos a procedimentos neurocirúrgicos, os 3 estudos incluídos nesta revisão avaliaram doses equiosmolares de manitol e SSH (Rozet et al., 2007; Wu et al., 2010; Boas et al., 2011). Destes 3 estudos, 2 revelaram equivalência entre manitol e SSH no relaxamento cerebral; nestes 2 estudos, Rozet et al. (2007) utilizaram SSH pura e Boas et al. (2011) utilizaram SSH acrescida com hidroxietilamido. Apenas Wu et al. (2010) revelaram uma superioridade da SSH, onde foi utilizado SSH pura. A diferença nos resultados dos estudos que avaliaram manitol e SSH no relaxamento cerebral pode estar relacionada à subjetividade com que esse relaxamento cerebral foi avaliado, manualmente pelo cirurgião no momento da cirurgia, onde diferentes cirurgias podem ter pontos de vista distintos em relação ao relaxamento cerebral. Além disso, após analisar o trabalho de Wu et al. (2010), Kumar & Bhagat (2011) fazem a ressalva que este trabalho não levou em consideração os vários parâmetros que podem afetar o relaxamento cerebral no intraoperatório, como características radiológicas pré-operatórias dos tumores, especialmente o tamanho, a histologia e o edema perifocal. Tumores cerebrais supratentoriais produzem uma lesão em massa circunscrita, muitas vezes com uma área circundante de edema cerebral (Kumar & Bhagat, 2011). Para Kumar & Bhagat (2011), antes de atribuir superioridade no relaxamento cerebral produzido por manitol ou por SSH, os dois grupos de tratamento deveriam ter sido combinados em termos dos diferentes tumores supratentoriais e dos exames radiológicos pré-operatórios, que independentemente, podem influenciar o grau de inchaço intracerebral.

Apesar de Marko (2012) ter sugerido a SSH como a nova terapia padrão-ouro no tratamento da HIC, a partir das considerações clínicas de definição de uma terapia padrão-ouro como uma terapia de eficácia superior, sem proibições logísticas e com um conjunto de efeitos adversos mais favoráveis do que outras alternativas, , ainda não há na literatura uma formulação específica de SSH que poderia ser utilizada como padrão-ouro. Os resultados da presente revisão mostram que as SSH são superiores apenas quando associadas à hidroxietilamido ou dextran, além de haver relatos na literatura de superioridade das SSH associadas a amido ou lactato. A comparação entre manitol e SSH a partir de uma revisão de literatura esbarra em obstáculos como ensaios clínicos que utilizaram SSH associada a diferentes substâncias e ensaios clínicos com diferenças metodológicas. Antes de considerar SSH como novo padrão-ouro, novos ensaios

clínicos randomizados com SSH acrescida de hidroxietilamido ou dextran devem ser realizados para confirmar essa superioridade e talvez um grande estudo multicêntrico comparando as duas terapias.

Numerosos fatores fisiológicos e bioquímicos devem ser considerados na escolha da SSH ou do manitol. Os fatores pré-tratamento, tais como sódio sérico, hemodinâmica sistêmica e hemodinâmica cerebral devem ser considerados na escolha entre manitol e SSH para pacientes com PIC aumentada (Francony et al., 2008). A escolha entre manitol e SSH também deve levar em consideração a ocorrência de efeitos adversos.

Em relação aos efeitos adversos causados pela administração de manitol e de SSH, os ensaios clínicos randomizados pouco têm registrado as suas ocorrências. Apesar disso, é possível encontrar alguns registros na literatura de ocorrência de eventos adversos após o uso de manitol e de SSH. Alguns efeitos colaterais são potenciais efeitos adversos, no entanto outros são efeitos adversos apenas teóricos.

O uso de manitol pode causar eventos adversos como distúrbios hidroeletrólíticos, acidose, hipotensão arterial, insuficiência cardíaca com edema pulmonar e insuficiência renal aguda (IRA) (Torre-Healy et al., 2012). Segundo Torre-Healy et al. (2012) 97,5% dos pacientes com função renal basal normal irá requerer uma dose cumulativa de mais de 419g de manitol para induzir IRA. Ao avaliar as doses de manitol administradas aos pacientes com PIC elevada, Torre-Healy et al. (2012) concluíram que raramente esses pacientes irão desenvolver IRA. Hiponatremia, hipocloremia, hipercalemia e acidose são consideradas os distúrbios eletrólíticos clássicos que ocorrem após a administração de manitol (Torre-Healy et al., 2012). Apesar de alguns autores sugerirem uma correlação positiva entre administração rápida de manitol e hipotensão arterial, Torre-Healy et al. (2012) apenas sugerem que se evite uma infusão rápida (<5min), já que não há nenhuma evidência convincente que sugira que a administração esteja associada com desfechos clínicos adversos.

A administração de SSH também tem sido associada a alguns efeitos adversos como rebote do edema cerebral, ruptura da BHE, possibilidade de morte neuronal, alterações no nível de consciência associadas com hipernatremia e mielinólise pontina central (MPC) ou síndrome da desmielinização osmótica (Suarez, 2004), esta podendo ocorrer com maior frequência quando houver uma rápida transição entre hiponatremia e

hipernatremia (Upadhyay et al., 2010). Além desses efeitos adversos, complicações sistêmicas podem também estar associadas à administração dessas soluções como insuficiência cardíaca congestiva, hipotensão transitória, diminuição da agregação plaquetária, hipocalemia, acidose metabólica hiperclorêmica, flebite e IRA (Suarez, 2004).

Para White et al. (2006), as recomendações sugerem que o sódio sérico deve ser aumentado em não mais que 8-10mmol/dia em pacientes com hiponatremia crônica para evitar a ocorrência de MPC; se a MPC ocorre após rápidas mudanças no sódio sérico em pacientes normonatremicos, isso ainda não é conhecido. A ocorrência de IRA após o uso de SSH ainda é algo incerto e sem grandes evidências. A IRA é uma complicação infrequente da terapia com SSH, onde os níveis de sódio sérico acima de 145mEq/l e 330mOsm/l não são necessariamente associados a um aumento dos riscos de complicações renais (Torre-Healy et al., 2012). O rebote da PIC após o uso de SSH a partir de infusões contínuas também tem gerado discussões. Para Torre et al. (2012) e para White et al. (2006), a ocorrência desse evento é controversa e sem claras evidências. Não está claro, a partir de dados humanos, se o enfraquecimento no controle da PIC após o uso prolongado de uma osmotherapia é um efeito adverso ou se ela reflete uma piora da lesão cerebral subjacente (Torre-Healy et al., 2012).

VII. CONCLUSÕES

A partir desta revisão de literatura, pode-se concluir que:

1. As SSH e o manitol são eficazes na redução da HIC.
2. As SSH parecem ser superiores ao manitol em relação à magnitude da redução da PIC aumentada, quando associadas à hidroxietilamido ou dextran.
3. O manitol e as SSH parecem ser equivalentes em relação à magnitude da redução da PIC aumentada, quando as SSH são administradas na forma pura e em doses equiosmolares ao manitol.
4. Em relação ao relaxamento cerebral, há discordância entre os resultados dos estudos, o que pode estar associado à subjetividade da avaliação do relaxamento cerebral.
5. Apesar da superioridade das SSH associadas à hidroxietilamido ou dextran, considerar SSH como um novo padrão-ouro ainda é cedo e mais ensaios clínicos randomizados precisam ser realizados para confirmar essa superioridade, padronizando-se os critérios metodológicos desses ensaios clínicos e buscando-se uma formulação específica de SSH a ser utilizada, bem como sua dose e carga osmótica.
6. Em relação aos efeitos adversos, ambas as terapias apresentam efeitos adversos que devem ser avaliados para o uso terapêutico adequado e seguro.

VIII. SUMMARY

MANNITOL *VERSUS* HYPERTONIC SALINE IN THE INTRACRANIAL HYPERTENSION AND BRAIN RELAXATION.

Introduction: Intracranial hypertension is a condition potentially devastating of a primary neurological injury, so it is considered a medical emergency. One of the treatments used in patients with intracranial hypertension is hyperosmolar therapy, which works by generating an osmotic gradient between the intravascular space and brain tissue, causing dehydration of brain tissue and consequent reduction of intracranial pressure. Some recent studies have shown the superiority of hypertonic saline solutions in relation to osmotic mannitol in the treatment of intracranial hypertension, however other studies have shown the opposite. **Objective:** To compare the use of mannitol and hypertonic saline, and investigate the best strategy of osmotherapy for the treatment of intracranial hypertension and the brain relaxation. **Methodology:** This study was performed from a systematic review of the literature using PubMed as a research tool, and keywords and criteria for inclusion and exclusion of studies. This review included clinical trials that compared mannitol and hypertonic saline in the treatment of intracranial hypertension and brain relaxation, and other systematic reviews with meta-analysis on the subject. **Results:** The selected articles were not concordant results regarding the best treatment. **Discussion:** The results show that when administered in equivalent osmotic doses or when hypertonic saline is used in pure form, mannitol and hypertonic saline have similar efficacy. The superiority of hypertonic saline solutions seems to be associated with the different formulations associated with these, such as hydroxyethyl starch and dextran, which potentiate the osmotic effect. **Conclusions:** The hypertonic solutions appear to be upper than mannitol in relation to the magnitude of the reduction in increased intracranial pressure when coupled to hydroxyethyl starch or dextran. However, this is still early for considering them as a new gold standard, and more randomized controlled trials need to be conducted to confirm this superiority. **Keywords:** 1. Diuretics - Therapeutic use ; 2. Hipertension; 3. Intracranial Pressure.

IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Battison C, Andrews PJD, Graham C, Petty T. Randomized, controlled trial on the effect of a 20% mannitol solution and a 7.5% saline/6% dextran solution on increased intracranial pressure after brain injury. *Crit Care Med.* 2005; 33(1):196–202.
2. Boas WWV, Marques MB, Alves A. Hydroelectrolytic balance and cerebral relaxation with hypertonic isoncotic saline versus mannitol (20%) during elective neuroanesthesia. *Rev Bras Anesthesiol.* 2011 Aug; 61(4):456–68.
3. Carlotti Júnior CG, Colli BO, Dias LAA. Hipertensão intracraniana. *Revista Medicina Ribeirão Preto.* 1998; 31:552–62.
4. Cottenceau V, Masson F, Mahamid E, Petit L, Shik V, Sztark F. Comparison of effects of equiosmolar doses of mannitol and hypertonic saline on cerebral blood flow and metabolism in traumatic brain injury. *J Neurotraum.* 2011 Oct; 28:2003–12.
5. Francony G, Fauvage B, Falcon D, Canet C, Dilou H, Lavagne P, Jacquot C, Payen JF. Equimolar doses of mannitol and hypertonic saline in the treatment of increased intracranial pressure. *Crit Care Med.* 2008; 36(3):795–800.
6. Harutjunyan L, Holz C, 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. *Crit Care Med.* 2005; Aug ; 9(5):530–40.
7. Kamel H, Navi BB, Nakagawa K, Hemphill JC, Ko NU. Hypertonic saline versus mannitol for the treatment of elevated intracranial pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Care Med.* 2011; 39(3):554–9.
8. Kumar B, Bhagat H. A comparison of 3% saline and mannitol for brain relaxation during elective supratentorial brain tumor surgery. *Anesth Analg.* 2011 Feb; 112(2):485-6.
9. Lescot T, Abdenmour L, Boch AL, Puybasset L. Treatment of intracranial hypertension. *Crit Care Med.* 2008; 14:129–34.
10. Marko NF. Hypertonic saline, not mannitol, should be considered gold-standard medical therapy for intracranial hypertension. *Crit Care Med.* 2012; 16:113–5.

11. Mortazavi MM, Romeo AK, Deep A, Griessenauer CJ, Shoja MM, Tubbs RS, Fisher W. Hypertonic saline for treating raised intracranial pressure: literature review with meta-analysis. *J Neurosurg*. 2012 Jan; 116:210–21.
12. Nau R. Osmotherapy for elevated intracranial pressure: a critical reappraisal. *Clin Pharmacokinet*. 2000 Jan; 38(1):23–40.
13. Oddo M, Levine JM, Frangos S, Carrera E, Maloney-Wilensky E, Pascual JL, Kofke WA, Mayer SA, LeRoux PD. Effect of mannitol and hypertonic saline on cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury and refractory intracranial hypertension. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 2009; Mar 16:1–14.
14. Rangel-Castillo L, Gopinath S, Robertson CS. Management of intracranial hypertension. *Neurol Clin*. 2008 May; 26(2):521–41.
15. Raslan A, Bhardwaj A. Medical management of cerebral edema. *Neurosurg Focus*. 2007 May; 22(5):1–12.
16. Rozet I, Tontisirin N, Muangman S, Vavilala MS, Souter MJ, Lee LA. Effect of equiosmolar solutions of mannitol versus hypertonic saline on intraoperative brain relaxation and electrolyte balance. *Anesthesiology* 2007 Nov; 107(5):697–704.
17. Sakellaridis N, Pavlou E, Karatzas S, Chroni D, Vlachos K, Chatzopoulos K. Comparison of mannitol and hypertonic saline in the treatment of severe brain injuries. *J Neurosurg*. 2011 Feb; 114:545–8.
18. Suarez JJ. Hypertonic saline for cerebral edema and elevated intracranial pressure. *Clev Clin J Med*. 2004 Jan; 71(1):9–13.
19. Torre-Healy A, Marko NF, Weil RJ. Hyperosmolar therapy for intracranial hypertension. *Neurocrit Care*. 2012; 17:117–30.
20. Upadhyay P, Tripathi VN, Singh RP, Sachan D. Role of hypertonic saline and mannitol in the management of raised intracranial pressure in children: a randomized comparative study. *J Pediatr Neurosci*. 2010 Jun; 5(1):18–21.
21. White H, Cook D, Venkatesh B. The use of hypertonic saline for treating intracranial hypertension after traumatic brain injury. *Anesth Analg*. 2006; 102:1836–46.

22. Wu CT, Chen LC, Kuo CP, Ju DT, Borel CO, Cherng CH. A comparison of 3% hypertonic saline and mannitol for brain relaxation during elective supratentorial brain tumor surgery. *Anesth Analg*. 2010 Mar; 110(3):903–7.