

HIPERTENSÃO INTRACRANIANA NO TCE: SOLUÇÃO SALINA HIPERTÔNICA VS. MANITOL

*INTRACRANIAL HYPERTENSION IN
TRAUMATIC BRAIN INJURY: HYPERTONIC
SALINE SOLUTION VS. MANNITOL*

Lucas M. P. Florido¹
Laura Stella Z. Mello¹
Laura V. R. Hoffman¹
Letícia B. A. Cardoso¹
João Victor V. R. Barros¹
Lucas S. A. Farias¹

¹ Alunos de graduação de medicina do Unifeso

Carlos P. Nunes²

² Professor do curso de medicina do Unifeso

RESUMO

Introdução: A hipertensão intracraniana constitui-se na elevação quantitativa de conteúdo intracraniano, seja decorrente de edema ou hemorragia. Está comumente associada aos traumas craniocerebrais, os quais são responsáveis por cerca de 30% das mortes desencadeadas por trauma. É necessário a compreensão da terapêutica mais adequada para o manejo da hipertensão intracraniana que vise menor índice de complicações e, consequentemente, melhor prognóstico.

Objetivo: Expor o mais adequado agente hiperosmolar na terapêutica da hipertensão intracraniana decorrente do trauma craniocerebral, bem como comparar individualmente a utilização do manitol e da solução salina hipertônica.

Métodos: No PubMed, base de dados de escolha, foram utilizados os seguintes descritores: craniocerebral trauma AND saline solution, hypertonic AND mannitol, para busca, tendo sido encontrados 26 artigos. Em seguida, os filtros "5 years"; "humans" foram aplicados totalizando 22 artigos dentre os quais apenas 15 se encaixaram na proposta do estudo.

Discussão: Embora exista a concordância de alguns estudos quanto à eficácia similar entre os dois medicamentos, outras fontes mostraram superioridade da SSH. Esta, por sua vez, quando em comparação com o manitol, mostrou maior redução da PIC.

Conclusão: Dos agentes hiperosmolares tratados nesse artigo, o manitol apresenta-se como mais difundido nos serviços de saúde pelo mundo. No entanto, estudos anteriores demonstraram pelo menos similaridade da eficácia da SSH ao manitol, quando não é superior.

Descritores: Traumatismo craniocerebral; Solução salina hipertônica; Manitol; Hipertensão intracraniana.

ABSTRACT

Introduction: Intracranial hypertension is a quantitative increase in intracranial content, whether due to edema or hemorrhage. Is commonly associated with craniocerebral trauma, which is responsible for about 30% of trauma-triggered deaths. It is necessary to understand the most appropriate therapy for the management of intracranial hypertension, which aims at a lower rate of complications and, consequently, a better prognosis.

Objectives: Expose the most appropriate hyperosmolar agent in the treatment of intracranial hypertension due to craniocerebral trauma, as well as to individually compare the use of mannitol and hypertonic saline solution.

Methods: In PubMed, database of choice, the descriptors, craniocerebral trauma AND saline solution, hypertonic AND mannitol, were used for search, and twenty-six articles were found. Then the filters "5 years"; "humans" were applied totaling 22 articles among which only 15 fit the study proposal.

Discussion: Although some studies agree on the similar efficacy between the two drugs, other sources have shown superiority of SSH. This, in turn, when compared to mannitol, showed greater reduction of ICP.

Conclusion: Of the hyperosmolar agents treated in this article, mannitol appears to be more widespread in health services around the world. However, previous studies have demonstrated at least similarity of the efficacy of SSH to mannitol when it is not superior.

Keywords: craniocerebral trauma; saline solution, hypertonic; mannitol; intracranial hypertension.

INTRODUÇÃO

O traumatismo cranioencefálico (TCE) é uma das maiores causas de mortalidade e morbidade, contribuindo para aproximadamente 30% das mortes desencadeadas por trauma^{1,2,3}. O TCE grave (que pode ser definido como escore de Glasgow ≤ 8) é responsável por cerca de 5 milhões de mortes anuais em todo o mundo com um terço dos pacientes terminando com um desfecho neurológico ruim, além de resultar em altos gastos hospitalares^{4,5}.

Duas manifestações cardinais do TCE grave são o edema cerebral e o aumento da pressão intracraniana (PIC)⁶. De acordo com a doutrina Monro-Kellie, já que o crânio é uma cavidade fechada com volume fixo, qualquer aumento volumétrico de conteúdo intracraniano de edema ou hemorragia resulta em uma elevação da PIC. Antes de uma elevação na PIC, o organismo possui a capacidade de compensar o volume adicional de uma lesão ao interferir nos volumes intracranianos, deslocando o líquido cefalorraquidiano e diminuindo o volume sanguíneo cerebral, sendo essa a base para a complacência intracraniana⁷. No entanto, uma vez esgotados os mecanismos compensatórios, a PIC começa a subir em resposta a um aumento adicional do volume intracraniano, resultando em hipertensão intracraniana (HIC)^{1,7}. A elevação para valores maiores que 20 mmHg já compromete a perfusão cerebral e valores maiores que 40 mmHg tem letalidade de 55,6%⁸.

A hipertensão intracraniana está associada a piores resultados, pois é a principal causa de lesão cerebral secundária com isquemia, hipóxia, convulsões e herniação cerebral^{2,4,5,7,9}. É a principal causa de morte após TCE, sendo responsável por cerca de 50% dos casos, e sua duração e quantidade de episódios são fatores de risco independentes para piores desfechos neurológicos^{5,10}. Portanto, o controle da PIC e a manutenção da pressão de perfusão cerebral (PPC) são pedras angulares no manejo do TCE grave visando diminuir o dano cerebral secundário e suas consequências, com alvos $< 20\text{mmHG}$ e $> 50\text{mmHG}$, respectivamente^{4,8,11}.

Diversas terapias demonstraram eficácia em diminuir a PIC sendo a drenagem do líquido cefalorraquidiano por dreno ventricular externo, administração de soluções hiperosmolares, sedação, hiperventilação, coma induzido e descompressão cirúrgica através de craniotomia, terapias atualmente recomendadas⁷. Destes, os agentes hiperosmolares, como manitol 20% e solução salina hipertônica 3%, constituem terapias de primeira linha e parecem ter o melhor perfil com menos efeitos adversos, sendo usados extensivamente^{2,7,12,13,14}. Baseando-se na Doutrina de Monro-Kellie, ambos os medicamentos diminuem a PIC predominantemente por criarem um gradiente osmolar que leva ao deslocamento de fluidos do interstício cerebral diretamente para o compartimento intravascular, o que reduz o volume na cavidade intracraniana^{6,8}. Os efeitos benéficos também estão relacionados com efeitos neuroprotetores a nível celular, baseados na prevenção de estresse oxidativo e lesões secundárias inflamatórias, e vias celulares mediadas por citocinas⁸. O manitol é o mais utilizado na prática clínica e é o mais recomendado pelas diretrizes da Brain Trauma Foundation (BTI)^{3,4,15}. Porém, novos estudos vêm demonstrando a melhor eficácia da solução salina hipertônica (SSH) e seu uso tem sido mais difundido^{1,12,13}.

Como justificativa para a confecção desse trabalho, está a grande mortalidade associada à hipertensão intracraniana causada por TCE e a necessidade de terapias cada vez mais eficazes e com menos efeitos adversos para o paciente.

OBJETIVOS

Primário: Revisar o manejo da hipertensão intracraniana no traumatismo cranioencefálico.

Secundário: Comparar o uso de manitol e solução salina hipertônica quanto ao mecanismo de ação e eficácia.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica de caráter qualitativo sobre o uso dos agentes hiperosmolares no tratamento da HIC no TCE grave. Para isso foram selecionadas as palavras chaves: traumatismo cranioencefálico; solução salina hipertônica; manitol. Em seguida, a base de dados BVSMS nos auxiliou a encontrar os descritores em inglês. Na janela “consulta ao DEC”, foi selecionada a opção “consulta por índice permutado” e dessa forma foi possível identificar as palavras-chave em inglês: *craniocerebral trauma; saline solution, hypertonic; mannitol*.

A primeira base de dados escolhida foi o PubMed. Os descritores utilizados para buscar artigos foram *craniocerebral trauma AND saline solution, hypertonic AND mannitol*. Dessa forma, foram encontrados 26 artigos. Os seguintes filtros foram utilizados: “5 years”; “humans”. Após isso, foram sugeridos 22 artigos dos quais apenas 15 foram selecionados.

DISCUSSÃO

Manitol

O manitol é um álcool de açúcar que reduz a PIC por diversos mecanismos, diminui a quantidade de líquido na cavidade craniana, gera aumento no fluxo sanguíneo cerebral (FSC) e modula a reatividade da vasculatura cerebral. Além disso, o manitol também eleva o débito cardíaco e otimiza a perfusão microcirculatória melhorando o fluxo laminar e alterando a viscosidade sanguínea, que constituem efeitos imediatos. Também existe um efeito anti-inflamatório cerebral que é pouco elucidado. Porém, não parece ter um efeito direto na oxigenação cerebral⁷.

É a medicação hiperosmolar mais utilizada no tratamento da HIC no TCE grave tendo recomendação nível II pela Brain Trauma Foundation⁸. É administrado inicialmente como dose única em bolus, que pode ser repetida, para diminuir elevações súbitas da PIC acima do limite e seus efeitos podem ser demonstrados em minutos e durar por horas. A dose de manitol determina a duração do seu efeito em vez de tamanho maior da redução da PIC, com uma dose mais alta causando uma duração mais prolongada de redução da pressão. No entanto, os pacientes podem se tornar refratários ao efeito redutor do medicamento⁷.

O manitol tem algumas características indesejáveis como duração de ação um tanto curta e efeito rebote. Quando administrado em 5 minutos, foi documentado um aumento de rebote na PIC maior que os níveis registrados anteriormente. No entanto, não houve rebote na PIC⁷ quando administrado por período mais longo que 20 minutos. Outra característica é sua eliminação por via renal praticamente intacta que cria diurese osmótica e leva à desidratação e distúrbios hidroeletrólitos^{7,10}. Isso acarreta maior risco de lesão dos rins, que pode chegar até insuficiência renal aguda, e contraindica o uso do manitol em pacientes com doença renal prévia^{6,7}. A redução do volume plasmático está relacionada com hipotensão, o que limita sua utilização em pacientes que já estão hipotensos^{2,9}.

Solução Salina Hipertônica (SSH)

Acredita-se que a SSH tenha mecanismos parecidos ao manitol na diminuição da PIC elevada. Consegue minorar o conteúdo líquido do cérebro, causa aumento do volume intravascular, aumenta o débito cardíaco e melhora a perfusão capilar. Também eleva a pressão de perfusão cerebral (PPC), fluxo sanguíneo cerebral e tensão de oxigênio no cérebro, além de otimizar a autorregulação da pressão e hemodinâmica cerebral⁷. Essa medicação também ocasiona desidratação das células endoteliais que aumentaram o diâmetro dos vasos e deformação de eritrócitos, restauram a membrana neuronal e modulam favoravelmente os mecanismos imunes¹⁰.

As SSH estão disponíveis em várias concentrações, de 2% a 28%. Ela pode ser utilizada tanto como monoterapia quanto como terapia combinada com outras medicações hiperosmóticas¹⁰. É eficaz na redução da PIC e não está associada a um aumento de rebote, pois não ultrapassa a barreira hemato-encefálica, sendo dessa forma um agente osmótico ideal^{7,10,15}. Mais recentemente tem aumentado o interesse no seu uso mesmo não existindo recomendações muito formais para isso. A falta de consenso quanto ao uso da SSH fez com que ela fosse utilizada de formas diferentes ao redor do mundo⁸. O modo de administração faz bastante diferença, visto que a terapia contínua mostrou mais benefícios que a aplicação em bolus¹. Tem início de ação rápido, abaixando a PIC em 5 minutos e seus efeitos podem durar até 12 horas em alguns pacientes⁹. Doses repetidas continuam sendo capazes de tratar a HIC mesmo quando recorrente⁷.

A redução da PIC é estabelecida através da manutenção de um estado hipernatrêmico. Isso, no entanto, acarreta o risco de severa hipernatremia e lesão renal, necessitando de cuidadoso monitoramento do sódio, mas não causa lesões cardíacas ou neurológicas significativas^{6,7}. Outros efeitos colaterais envolvem trombocitopenia, neutropenia, trombose das veias periféricas (pode ocorrer se for administrada periféricamente) e síndrome do desconforto respiratório agudo⁷.

Comparativo entre as medicações:

Um grande número de estudos foi feito comparando o manitol e a SSH para tentar determinar qual agente hiperosmolar é mais efetivo, mostrando entre si resultados em parte controversos⁹. Muitos aspectos da diminuição da PIC precisam ser considerados: tempo de início, magnitude e duração do efeito, maior incidência de efeito rebote, menor necessidade de associar outras terapias para alcançar o efeito desejado e eficácia nas elevações recorrentes e refratárias da PIC⁷. Foi colocado que essas terapias hiperosmolares devem ser tentadas quando outros métodos para diminuição da PIC não funcionaram como elevação da

cabeceira, sedação, ventriculostomia com drenagem de líquido¹³. Grande parte mostrou que a SSH é pelo menos tão efetiva quanto o manitol no tratamento dos pacientes que apresentam HIC e que ambos os medicamentos são eficazes na redução adequada da PIC na maioria dos casos^{8,9,13,15}.

Apesar de alguns estudos relatarem eficácia similar entre os dois medicamentos, outros estudos mostraram superioridade da SSH⁷. Foi demonstrado que a SSH, quando comparada ao manitol, causa uma redução maior da PIC com valores menores quando se somava os níveis totais da PIC do paciente durante todo o dia, além de reduzir por um tempo mais prolongado^{3,6,7,12,15}. A SSH aumentou de forma mais aceitável a pressão de perfusão cerebral e mostrou melhor eficácia no manejo de HIC refratária⁷. Adicionalmente, foi demonstrado que a infusão de SSH apresenta menos dias de internação do paciente na unidade de terapia intensiva, apesar de não mostrar diferença quanto à mortalidade a curto prazo. Porém, há uma tendência para acreditar que a mortalidade é menor com o uso de SSH^{3,7,9}. O manitol apresentou maiores falhas quando utilizado como monoterapia e necessitou de maiores associações com outros medicamentos para reduzir adequadamente a PIC. Efeitos diretos no metabolismo cerebral, avaliados comparando-se a taxa metabólica cerebral de oxigênio (CMRO₂) e a diferença arteriovenosa na glicemia (com coleta de sangue venoso jugular), mostraram resultados semelhantes entre os dois⁷.

A SSH é preferível em pacientes que possuem hipovolemia ou hiponatremia pré-tratamento. A SSH mostrou maior eficácia que o manitol em casos de PIC maior que 30 mmHg por ter um pico de ação mais rápido e por manter uma melhor redução sustentada da PIC⁹. Foi relatado que os pacientes em uso de SSH necessitaram de menos drenagens líquóricas durante a internação hospitalar, porém precisaram de uma carga osmolar de SSH quase o dobro da do manitol¹⁰.

Um estudo foi realizado para avaliar o efeito da SSH e do manitol na prevenção de alterações na coagulação de pacientes com lesão cerebral grave que não foram submetidos à craniotomia. TP e TTPa não tiveram alteração com nenhuma das medicações. Os níveis de hemoglobina, hematócrito, fibrinogênio e contagem de plaquetas foram se reduzindo com o tempo, mas em níveis iguais tanto com o SSH quanto com o manitol. Portanto, não foi observada prevenção de problemas de coagulação com nenhum dos dois¹⁴.

Quanto aos efeitos adversos, a SSH mostrou menos alterações hemodinâmicas como hipotensão quando comparada ao manitol. Porém, a SSH causa mais alterações renais pela hipernatremia⁹.

Porém, todos os estudos salientam que ainda são necessárias mais pesquisas comparando o uso de manitol e SSH para confirmar qual é a mais eficaz, e bases de dados mais relevantes precisam publicar recomendações quanto à utilização dessas terapias^{3,6,7,13}.

O COBI (terapia hiperosmolar contínua em pacientes com traumatismo cranioencefálico) é um estudo multicêntrico, randomizado, controlado e com adjudicação cega que envolve avaliação de dez unidades de terapia intensiva de neurologia na França. Ele tem o objetivo de elucidar se a infusão contínua de SSH por pelo menos 48 horas melhora os desfechos neurológicos em até 6 meses. Este estudo ainda está em andamento, mas futuramente pode demonstrar de uma forma melhor a eficácia da SSH^{1,5}.

CONCLUSÃO

É possível estabelecer que o traumatismo cranioencefálico grave representa uma das maiores causas de morbimortalidade no mundo, tendo como uma de suas principais complicações a hipertensão intracraniana. Como a HIC aumenta mais ainda o dano cerebral por causar lesão secundária isquêmica, é de suma importância que o profissional de saúde tenha um arsenal terapêutico de grande eficácia para rápida correção da pressão intracraniana e que obviamente cause a menor quantidade de efeitos adversos possíveis para não aumentar mais ainda a mortalidade do paciente.

As medicações tratadas nesse artigo para redução da PIC são os agentes hiperosmolares como o manitol e a solução salina hipertônica, cujo mecanismo de ação envolve a criação de um gradiente osmótico com passagem de líquidos do parênquima cerebral para o ambiente intravascular, o que reduz o conteúdo na cavidade craniana e conseqüentemente a PIC. Dos dois, o que tem seu uso mais difundido nos serviços de saúde mundo afora é o manitol, mas resultados de diversos estudos têm mostrado que a SSH tem eficácia pelo menos similar ao manitol, quando não é superior.

O uso da SSH tem mostrado superioridade em praticamente todos os aspectos avaliados como maior redução total da PIC, redução por tempo mais prolongado, valores menores de somatório da PIC durante o dia inteiro, maior pressão de perfusão cerebral, melhor eficácia no tratamento da HIC refratária, menor permanência na unidade de terapia intensiva, menos falhas quando usada como monoterapia, menor necessidade de associação com outras medidas terapêuticas e de drenagens líquóricas durante a internação hospitalar do paciente. Além disso, o pico de ação desse medicamento é atingido mais rapidamente, causa menos efeito rebote e há evidências de que funciona melhor que o manitol, principalmente quando os níveis da PIC se encontram mais elevados que 30 mmHg.

Quanto aos efeitos adversos, o manitol causa principalmente alterações hemodinâmicas como hipotensão e distúrbios hidroeletrólíticos com desidratação, além de lesão renal. A SSH não causa hipotensão, mas provoca maiores lesões renais pela hipernatremia conseqüente de seu uso. Por conta desses efeitos, o uso de SSH é mais indicado que o manitol em situações de hipovolemia ou hiponatremia pré-tratamento. Outro efeito adverso do manitol inclui efeito rebote da PIC. Outros efeitos adversos da SSH são trombocitopenia, neutropenia, síndrome do desconforto respiratório aguda e também pode ocorrer trombose de veias periféricas quando administrada perifericamente.

Não há evidências de que essas medicações influenciem no surgimento de alterações da coagulação e nem de que produzam níveis diferentes de efeitos diretos no metabolismo celular cerebral.

Portanto, aparentemente a SSH é mais eficaz do que o manitol no manejo da HIC nos pacientes com TCE grave. É necessário que mais estudos comparativos sejam feitos para realmente definir se há superioridade no uso da SSH ou do manitol e que bases de dados de maior peso científico definam diretrizes oficiais para a melhor utilização dessas terapias no tratamento da HIC no TCE grave. Estudos como o COBI estão em andamento em outros países e poderão futuramente elucidar se existe indicação favorável quanto ao uso do SSH.

Dessa forma, a escolha do melhor agente terapêutico pelos médicos nas emergências se dará por outros motivos que não a demonstração de melhor eficácia entre a SSH e o manitol, e sim pela familiaridade do profissional com o fármaco e a disponibilidade do mesmo no serviço de saúde que ele se encontra.

REFERÊNCIAS

1. Mangat HS. Hypertonic saline infusion for treating intracranial hypertension after severe traumatic brain injury. 2018.
2. Purdy E, et al. SGEM Hot Off the Press: hypertonic saline in severe traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Canadian Journal of Emergency Medicine*. 2016. V. 18, nº. 5, p. 379-384.
3. Mangat HS, et al. Hypertonic saline reduces cumulative and daily intracranial pressure burdens after severe traumatic brain injury. *Journal of neurosurgery*. 2015. V. 122, nº. 1, p. 202-210.
4. Roumeliotis N, et al. Hyperosmolar therapy in pediatric traumatic brain injury: a retrospective study. *Child's Nervous System*. 2016. V. 32, nº. 12, p. 2363-2368.
5. Roquilly A, et al. COBI (COntinuous hyperosmolar therapy for traumatic Brain-Injured patients) trial protocol: a multicentre randomised open-label trial with blinded adjudication of primary outcome. *BMJ open*. 2017. V. 7, nº. 9, p. e018035.
6. Li M, et al. Comparison of equimolar doses of mannitol and hypertonic saline for the treatment of elevated intracranial pressure after traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Medicine*. 2015. V. 94, nº. 17.
7. Mangat HS, Hartl R. Hypertonic saline for the management of raised intracranial pressure after severe traumatic brain injury. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2015. V. 1345, nº. 1, p. 83-88.
8. Burgess S, et al. A systematic review of randomized controlled trials comparing hypertonic sodium solutions and mannitol for traumatic brain injury: implications for emergency department management. *Annals of Pharmacotherapy*. 2016. V. 50, nº. 4, p. 291-300.
9. Alnemari AM, et al. A comparison of pharmacologic therapeutic agents used for the reduction of intracranial pressure after traumatic brain injury. *World neurosurgery*. 2017. V. 106, p. 509-528.
10. Jagannatha AT, et al. An equiosmolar study on early intracranial physiology and long term outcome in severe traumatic brain injury comparing mannitol and hypertonic saline. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2016. V. 27, p. 68-73.
11. Shein SL, et al. Effectiveness of pharmacological therapies for intracranial hypertension in children with severe traumatic brain injury—results from an automated data collection system time-synched to drug administration. *Pediatric critical care medicine: a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2016. V. 17, nº. 3, p. 236.

12. Colton K, et al. Intracranial pressure response after pharmacologic treatment of intracranial hypertension. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2014. V. 77, n°. 1, p. 47-53.
13. Pasarikovski CR, et al. Hypertonic saline for increased intracranial pressure after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *World neurosurgery*. 2017. V. 105, p. 1-6.
14. Wang H, et al. The effect of hypertonic saline and mannitol on coagulation in moderate traumatic brain injury patients. *The American journal of emergency medicine*. 2017. V. 35, n°. 10, p. 1404-1407.
15. Rickard AC, et al. Salt or sugar for your injured brain? A meta-analysis of randomised controlled trials of mannitol versus hypertonic sodium solutions to manage raised intracranial pressure in traumatic brain injury. *Emerg Med J*. 2014. V. 31, n°. 8, p. 679-683.