

Uso de manitol e soluções salinas hipertônicas de NaCl no tratamento da hipertensão intracraniana traumática: uma revisão integrativa

Os traumas crânioencefálicos moderados e graves são as principais causas de morte nos países industrializados, podendo trazer resultados neurológicos desfavoráveis aos indivíduos pela elevação da pressão intracraniana (PIC). Dentre as medidas terapêuticas para a hipertensão intracraniana (HIC) decorrente desses traumas, a osmotherapia através de manitol ou solução salina hipertônica é tratamento de primeira linha para essa síndrome. Objetivo: Analisar as produções científicas sobre o uso de manitol e soluções salinas hipertônicas de NaCl nas concentrações de 3% e de 10% em pacientes que apresentam hipertensão intracraniana traumática. Método: Revisão integrativa, a busca dos artigos foi realizada nas bases de dados Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS); National Library of Medicine, dos Estados Unidos (MEDLINE); Scientific Electronic Library Online (SciELO); PubMed e Science Direct, com a associação dos descritores traumatic brain injury; saline solution, hypertonic e mannitol, utilizando o operador booleano AND entre eles. Resultados: Foram selecionados e analisados 10 estudos dos quais 70% eram artigos originais e 30% ensaios clínicos, entre o período de 2016 e maio de 2023. Além disso, todos os artigos selecionados apresentam um caráter quantitativo sobre o uso de manitol e soluções salinas hipertônicas de NaCl a 3% e a 10% no tratamento de hipertensão intracraniana traumática. Considerações finais/Conclusão: A osmotherapia é eficaz no manejo da hipertensão intracraniana traumática. Não houve diferença estatisticamente relevante na eficácia e desfechos clínicos entre as soluções hipersalinas a 3% e a 10% e o manitol. Faz-se necessária maior investigação para a consolidação de protocolos padronizados de administração dos agentes hiperosmolares em questão.

Palavras-chave: Soluções hiperosmóticas; Lesão cerebral; Hipertensão intracraniana.

Use of mannitol and NaCl hypertonic saline solutions in the treatment of traumatic intracranial hypertension: an integrative review

Moderate and severe traumatic brain injuries are the leading causes of death in industrialized countries, which can bring unfavorable neurological results to individuals due to the elevation of intracranial pressure (ICP). Among the therapeutic measures for intracranial hypertension (ICH) resulting from these traumas, osmotherapy through mannitol or hypertonic saline solution is the first-line treatment for this syndrome. Objective: To analyze the scientific production on the use of mannitol and hypertonic saline solution of NaCl at concentrations of 3% and 10% in patients with traumatic intracranial hypertension. Method: Integrative review, the search for articles was performed in the following databases: Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences (LILACS); National Library of Medicine, United States (MEDLINE); Scientific Electronic Library Online (SciELO); PubMed and ScienceDirect, with the association of the descriptors traumatic brain injury; saline solution, hypertonic and mannitol, using the boolean AND operator between them. Results: Ten studies were selected and analyzed, in which 70% of them were original articles and 30% were clinical trials, from the period of 2016 to May 2023. In addition, all selected articles have a quantitative character on the use of mannitol and 3% and 10% NaCl hypertonic saline solution in the treatment of traumatic intracranial hypertension. Final considerations/Conclusion: Osmotherapy is effective in the management of traumatic intracranial hypertension. There was no statistically relevant difference in efficacy and clinical outcomes between 3% and 10% hypersaline solutions and mannitol. Further investigation is needed to consolidate standardized protocols for administering the hyperosmolar agents in question.

Keywords: Hyperosmotic solutions; Brain injury; Intracranial hypertension.

Topic: **Farmacologia**

Received: **10/0/2022**

Approved: **02/02/2023**

Reviewed anonymously in the process of blind peer.

João Pedro Cavalcante Gomes Paranhos
Universidade de Pernambuco, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/4788689421574506>
joao.paranhos@upe.br

Antonio Pedro de Moraes Menezes
Universidade de Pernambuco, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/6213647176449659>
antonio.moraismenezes@upe.br

Beatriz Amorim de Araújo Lima Santos
Universidade de Pernambuco, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/2509961068545455>
beatriz.amorim@upe.br

Gabrielly Nascimento de Lima
Universidade de Pernambuco, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/5282512412729402>
gabrielly.nlima@upe.br

Ana Sílvia Martinéz de Miranda
Universidade de Pernambuco, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/0670525306523815>
anasilvia.miranda@upe.br

Edrei Tiago de Assis Santos
Universidade de Pernambuco, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/8502267003599460>
edrei.santos@upe.br

Bruno Cordeiro de Almeida Santos
Universidade de Pernambuco, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/0868966720687241>
bruno.casantos@upe.br

Laura Fernanda Lima Marçal
Universidade Maurício de Nassau, Brasil
<http://lattes.cnpq.br/2838617554223527>
lmarcal98@gmail.com



DOI: 10.6008/CBPC2674-6506.2023.001.0001

Referencing this:

PARANHOS, J. P. C. G.; MENEZES, A. P. M.; SANTOS, B. A. A. L.; LIMA, G. N.; MIRANDA, A. S. M. SANTOS, E. T. A.; SANTOS, B. C. A.; MARÇAL, L. F. L. Uso de manitol e soluções salinas hipertônicas de NaCl no tratamento da hipertensão intracraniana traumática: uma revisão integrativa. *Health of Humans*, v.5, n.1, p.1-8, 2023. DOI: <http://doi.org/10.6008/CBPC2674-6506.2023.001.0001>

INTRODUÇÃO

Muitas doenças neurocirúrgicas, especialmente o trauma cranioencefálico (TCE), podem causar edema cerebral e, em seguida, levar a um aumento da pressão intracraniana (PIC) (SHI et al., 2020). Sendo assim, os traumas cranioencefálicos moderados e graves são considerados problemas desafiadores de saúde pública e algumas das principais causas de morte, podendo gerar a incapacidade prolongada severa do indivíduo (ROQUILLY et al., 2017) (BADENES et al., 2020). A grande maioria dos pacientes que sofreram um TCE significativo apresentam uma pressão intracraniana acima de 20 mmHg ou com pico único e prolongado (maior que 10 minutos), o que se associa, de forma direta, a resultados neurológicos desfavoráveis (HUANG et al., 2020). Diante disso, a hipertensão intracraniana é considerada uma emergência médica exigindo atenção imediata, partindo, em primeiro plano, para o tratamento da PIC elevada em consonância a resolução da pressão de perfusão cerebral (PPC) diminuída (MANGAT et al., 2020) (PATIL et al., 2019), sendo essa PPC a diferença entre a pressão sanguínea intracraniana e a pressão arterial média (GIUGNO et al., 2003).

Existem diversas terapias para reduzir os elevados níveis de pressão intracraniana, dentre elas o manitol e as soluções salinas hipertônicas de NaCl a 3% e a 10%, os quais são medicamentos amplamente usufruídos em departamentos de emergência, sendo este último o mais utilizado, em um primeiro momento, no tratamento precoce de pequenas elevações na PIC e possível herniação cerebral (MANGAT et al., 2020) (MESGHALI et al., 2019). O uso do manitol para reduzir de forma significativa a PIC é comprovado através de estudos clínicos e experimentais, além disso, quando associado ao glicerol, evita o edema de rebote (PATIL et al., 2019). Entretanto, os benefícios de sua aplicação a longo prazo ainda não são devidamente esclarecidos e seus efeitos colaterais são bastante significativos (RAMESHKUMAR et al., 2020).

É válido ressaltar também que ambos os medicamentos têm sido bem estudados e apresentam efeitos benéficos sob a pressão intracraniana principalmente por meio da melhora de propriedades reológicas sanguíneas, aumento do fluxo cerebral e entrega de oxigênio (KUMAR et al., 2010) (SHI et al., 2017). Dessa forma, deve-se escolher um medicamento eficaz na redução da PIC enquanto mantém a pressão de perfusão cerebral, característica tanto das soluções salinas hipertônicas de NaCl em concentrações de 3% e de 10% como do manitol, embora este último, ao longo do tempo, cause desidratação. Em relação a terapia profilática, não é recomendado o uso do manitol, por tornar seus efeitos adversos mais prováveis, enquanto as soluções salinas hipertônicas em análise possam ser benéficas (RANGEL et al., 2008). Ao escolher o tratamento medicamentoso para diminuir os riscos de vida gerados pela hipertensão intracraniana traumática, informações sobre eficácia, incluindo doses recomendadas, rapidez e seus efeitos, são necessárias (SHEIN et al., 2016). Todavia, evidências atuais mostram que o manitol é eficaz para a redução da PIC, assim como as soluções salinas hipertônicas em questão, ainda que esta última tenha um número de estudos reduzidos em comparação à primeira (PATIL et al., 2019). Diante disso, o presente trabalho tem como objetivo comparar, na literatura científica, os medicamentos mencionados acima em pacientes com hipertensão intracraniana traumática.

Dentro da temática abordada, a revisão em questão tem como objetivo principal analisar as produções científicas a respeito do uso de manitol e soluções salinas hipertônicas de NaCl em concentrações de 3% e de 10% no tratamento de pacientes com hipertensão intracraniana traumática.

No alcance do aprofundamento do objetivo deste estudo, foram desenvolvidos os seguintes objetivos secundários: analisar os efeitos do manitol e da solução salina hipertônica de NaCl a 3% e a 10%; comparar a eficácia do uso do manitol e da solução salina hipertônica de NaCl a 3% e a 10%; identificar fatores relacionado à escolha entre os agentes hiperosmolares propostos.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, considerada um método que estrutura a formação do conhecimento e a inserção dos resultados de estudos que apresentam significativos valores em âmbito prático (SOUZA et al., 2016). Dessa forma, para o seu desenvolvimento foram seguidas as seguintes etapas: Elaboração da pergunta norteadora, definição dos critérios de inclusão e exclusão dos artigos, definição das principais informações a serem trabalhadas nos artigos selecionados, interpretações dos resultados e confecção da revisão. Para alicerçar o estudo, foi feita a seguinte pergunta: Quais as evidências científicas sobre o tratamento medicamentoso com manitol e com soluções salinas hipertônicas de NaCl a 3% e a 10% em pacientes com hipertensão intracraniana que sofreram traumatismos cranioencefálicos moderados e graves?

Foram adotados critérios de elegibilidade para a inclusão do artigo no estudo: artigo completo disponível online; artigo publicado no período datado de janeiro do ano de 2016 a maio de 2023; artigo na íntegra que retrata a temática referente ao estudo em questão; publicação em língua portuguesa e inglesa. Foram descartados artigos referentes à revisão bibliográfica, meta-análises e aqueles que apareciam mais de uma vez em uma ou mais bases de dados.

A coleta dos artigos foi realizada no mês de maio de 2023, sendo utilizadas as seguintes bases de dados: *Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS)*; *National Library of Medicine, dos Estados unidos (MEDLINE)*; *Scientific Eletronic Library Online (SciELO)*; *PubMed e ScienceDirect*. Para a busca das publicações, foram empregados descritores padronizados pelos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): *traumatic brain injury* (traumatismo craniano), *saline solution, hypertonic* (solução salina hipertônica) e *mannitol* (manitol), e o operador booleano AND, formando a seguinte fórmula de busca: “traumatic Brain Injury” AND “saline solution, hypertonic” AND “mannitol”. Os textos foram selecionados por meio do título e do resumo que se enquadrassem à pergunta norteadora e, posteriormente, avaliados a partir da leitura minuciosa de seus conteúdos para verificação do enquadramento deles aos critérios delimitados. Ademais, por tratar-se de um estudo em que se utiliza como base apenas texto de caráter científico, não foi necessária a autorização de qualquer comitê de ética em pesquisa (CEP) com seres humanos. Assegurado pelo parágrafo único do Artigo 1º da resolução 510/2016, resolvida pela comissão Nacional de Ética em pesquisa (CONEP) do Conselho Nacional de Saúde (RESOLUÇÃO 2016).

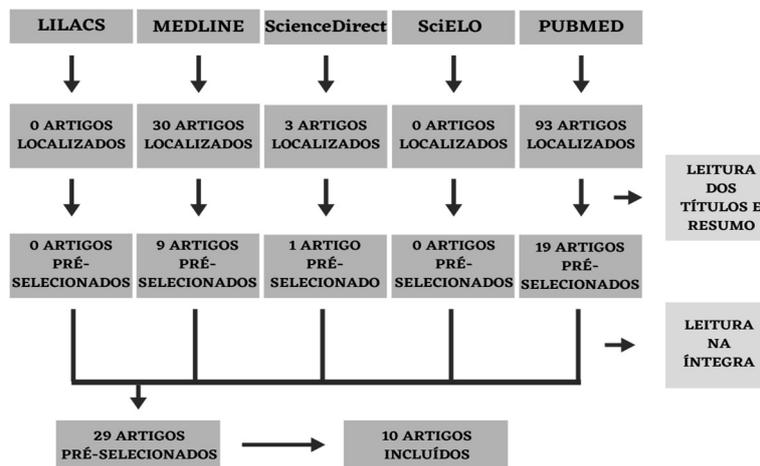


Figura 1: Fluxograma dos artigos localizados e selecionados através de pesquisa em base de dados.

Assim a amostra final, após a leitura na íntegra, ficou composta por 10 artigos. Para melhor compreensão, a figura 1 mostra o fluxograma utilizado na estratégia para identificação e seleção desses artigos que compuseram a pesquisa.

RESULTADOS

Foram encontrados 126 artigos para análise e seleção final e, após a observação e leitura de títulos e resumos, o número de publicações que se enquadram ao estudo decresceu para 29 e, com a leitura minuciosa, esse número diminuiu para 10. No total, foram excluídos 116, dos quais 8 estavam em mais de uma base de dados e os outros eram artigos que não eram pertinentes ao tema ou não respondiam ao objetivo do estudo.

Tabela 1: Artigos incluídos na revisão integrativa.

Título	Ano	Base de dados	Local de publicação
The effect of hypertonic saline and mannitol on coagulation in moderate traumatic brain injury patients.	2017	Science Direct	Journal of Emergency Medicine
Equimolar doses of hypertonic agents (saline or mannitol) in the treatment of intracranial hypertension after severe traumatic brain injury.	2020	MEDLINE	Journal Medicine
Hypertonic saline is superior to mannitol for the combined effect on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure burdens in patients with severe traumatic brain injury.	2020	MEDLINE	Journal Clinical Neurosurgery
Safety of peripheral line administration of 3% hypertonic saline and mannitol in the emergency department.	2019	MEDLINE	Journal of Emergency Medicine
A comparative study of bolus dose of hypertonic saline, mannitol, and mannitol plus glycerol combination in patients with severe traumatic brain injury.	2019	MEDLINE	World Neurosurgery
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.	2016	MEDLINE	Pediatric Critical Care Medicine
An equiosmolar study on early intracranial physiology and long-term outcome in severe traumatic brain injury comparing mannitol and hypertonic saline.	2016	PubMed	Journal of Clinical Neuroscience
Early osmotherapy in severe traumatic brain injury: an international multicenter study.	2020	PubMed	Journal of Neurotrauma
Comparison of equiosmolar dose of hyperosmolar agents in reducing intracranial pressure-a randomized control study in pediatric traumatic brain injury.	2019	PubMed	Child's Nervous System.
Hyperosmolar therapy in pediatric traumatic brain injury: a retrospective study.	2016	PubMed	Child's Nervous System.

Na análise dos artigos selecionados de acordo com o tipo de publicação, verificou-se que sete eram artigos originais (70%) e três eram ensaios clínicos (30%). Quanto ao local onde eles foram publicados, foram

identificados sete, com destaque para: *Journal of Emergency Medicine* e *Child's Nervous System*, responsáveis, cada um, por 20% dos estudos acerca da temática que vem sendo analisada.

Quando analisamos o período em que os estudos foram publicados, 2016, 2019 e 2020 foram os anos em que houve maior prevalência do número desses trabalhos: três artigos, representando, no total, 90% das publicações que foram incluídas no estudo – 30% cada. Em seguida, veio o ano de 2017, representando 10% das publicações, com apenas um artigo.

No que diz respeito ao delineamento de pesquisa, verificou-se que os dez artigos pesquisados e incluídos no estudo apresentam uma abordagem quantitativa, não tendo sido identificado nenhum artigo com abordagem qualitativa ou quali-quantitativa.

A maior parte dos estudos foram desenvolvidos nos Estados Unidos, mais especificamente em Nova York, Califórnia e Pittsburgh, e na Índia, principalmente em Bangalore e Madhya Pradesh (com 30% cada um), seguido pela China em Changchun e Zhejiang (com 20%) e Canadá em Montreal (representando com 10%). Além disso, existe um artigo multicêntrico que compõem o estudo em questão. Em relação aos autores, existem uma diversidade quando se trata de profissão, destacando – se, por sua maior prevalência nos artigos, a neurocirurgia seguida da neurologia, além da epidemiologia e traumatologia.

DISCUSSÃO

O tratamento ideal para a hipertensão intracraniana traumática seria aquele que reduzisse a PIC, mantendo a pressão de perfusão cerebral adequada. Para isso, a terapia hiperosmolar mantém uma posição de destaque para gestão dessa síndrome clínica. Os dois principais agentes osmolares usados são o manitol e a solução hipersalina de cloreto de sódio (NaCl). Estudos observacionais retrospectivos mostraram grande variabilidade na escolha do hiper osmolar utilizado durante todo o processo de intervenção terapêutica, tanto na população pediátrica quanto na adulta, o que ocorre devido às limitadas evidências para solidificar diretrizes para a seleção entre os agentes sonoterápicos, sua dosagem, concentração, momento de uso e modo de administração. Em estudo multicêntrico, demonstrou-se que, enquanto o manitol foi utilizado a 20% em todos os centros de pesquisa considerados, houve grande variação na concentração da solução hipersalina, entre 3% e 23.4% (ANSTEY et al., 2020).

Entretanto, dos 383 pacientes nos 10 estudos avaliados na presente revisão que foram tratados com solução hipersalina, 78.1% foram na concentração de 3%. Os demais receberam solução hipersalina a 10%, à exceção de um paciente, o qual foi tratado com concentração de 23.4%. Já o manitol foi administrado a 20%, exceto em um estudo comparativo no qual, entre os pacientes encaminhados ao manitol, 50% receberam solução de 10% manitol e 10% glicerol (PATIL et al., 2019). A maioria dos serviços prefere a administração por cateter central, com um estudo de coorte apontando a seguridade da infusão por meio de acesso venoso periférico do manitol a 20% e da solução salina a 3%, embora o $p > 0.05$ (MESGHALI et al., 2019).

Foi observado que o manitol era predominantemente administrado no primeiro dia de internação, mais frequentemente em pacientes com TCE de maior gravidade (ANSTEY et al., 2020). A solução salina foi

considerada preferível em pacientes com quadro de hipotensão concomitante, devido à ausência da tendência hipotensora e hipovolêmica do manitol, o qual age como diurético osmótico (PATIL et al., 2019). Porém, foi constatado que não houve diferença na ocorrência de hipotensão induzida pelos agentes osmolares ($p>0.05$) (MANGAT et al., 2020).

Não existe um fator específico que determine a opção entre manitol e solução salina a 3%, dose e carga osmótica (ROUMELIOTIS et al., 2016), uma vez que a diferença de eficácia entre as terapêuticas, em doses equiosmolares, não foi estatisticamente significante na redução da PIC (KUMAR et al., 2019). Alguns estudos apontam para a relativa superioridade da solução hipersalina a 3% quando comparada ao manitol a 20%, a qual se apresentou de maneiras distintas. A meta terapêutica da PIC não é padronizada (ANSTEY et al., 2020), oscilando entre <20 mmHg a <15 mmHg, mas a sua redução se deu de forma mais rápida nos pacientes submetidos à solução salina.

A combinação de 10% manitol e 10% glicerol atingiu o limiar terapêutico da PIC em menos tempo e com menor quantidade de doses aplicadas que o manitol a 20%, mas apresentou desempenho inferior ao da solução salina a 3% (PATIL et al., 2019). Comprovou-se que a aplicação em bolus da solução salina age na elevação da PPC, mas a ação do manitol nesse parâmetro foi controversa, com efeito considerável na população adulta (PATIL et al., 2019) e menor eficácia em pacientes pediátricos (SHEIN et al., 2016).

Foi averiguado ainda, por meio de estudo retrospectivo de coorte, melhor desempenho clínico dos pacientes que receberam solução salina, com menor mortalidade, menor tempo de duração da ventilação mecânica, menor PIC em 24 horas de internação hospitalar e maiores índices na Escala de Coma de Glasgow no momento da alta (MESGHALI et al 2019). Contudo, os pesquisadores reconhecem que a terapêutica com manitol foi reservada aos pacientes com pior prognóstico no momento da admissão, e que a variabilidade demográfica dos pacientes em idade, comorbidades presentes e tipos de lesão traumática pode estar também implicada nos resultados (MESGHALI et al 2019).

Apenas um estudo comparou o manitol à solução salina de NaCl a 10%, em doses equimolares em bolus e alternadas (HUANG et al., 2020). Não foi constatada diferença significativa na diminuição da PIC e no aumento da PPC, porém a solução salina apresentou mais aplicações efetivas que o manitol. Ainda, teve efeito mais duradouro e rápido na manutenção desses parâmetros, o que é compatível com os achados dos demais estudos na concentração de 3%. Esta, entretanto, teve índices de falha semelhantes aos do manitol, sugerindo um benefício possível da maior concentração na solução hipersalina (SHEIN et al., 2016). Nenhum estudo comparou diretamente concentrações diferentes de solução salina.

Os agentes osmolares são considerados, na maior parte dos casos, medicações seguras. Apresentam efeito positivo sobre a troca osmótica, o fluxo sanguíneo laminar dentro dos capilares, o aumento do débito cardíaco e maior perfusão em áreas que sofreram isquemia, em decorrência da desidratação do endotélio (MANGAT et al., 2020). Por meio destes efeitos, interferem na redução da PIC e restauram a PPC. Outro efeito verificado consistiu no aumento imediato da osmolalidade sérica após a terapêutica hiper osmolar, apesar de a solução salina ter tido maior efeito, com níveis devolvidos à normalidade dentro de 3 horas (HUANG et

al., 2020). As oscilações de osmolalidade sérica estão associadas à mielinólise pontina central, uma complicação rara definida por desmielinização aguda da porção central da base da ponte. Apesar do destaque a essa possibilidade, nenhum caso de mielinólise pontina central foi relatado nos artigos contemplados por esta revisão. Demonstrou-se ainda a segurança do ponto de vista da coagulação, tendo em vista estudos *in vitro* prévios que sugeriram possível comprometimento da atividade coagulatória e favorecimento de hemorragias como efeito colateral plausível (WANG et al., 2017).

Ressaltou-se em mais de um estudo o aumento significativo do sódio sérico durante o uso da solução salina, nas concentrações de 3% e 10%, em contraste com o manitol. A elevação do sódio pode estar associada a resultados de sobrecarga cardiovascular e edema pulmonar, além do potencial de induzir acidose metabólica hiperclorêmica. Por isso, nos pacientes com função cardíaca comprometida em uso de solução hipersalina, é necessária a monitorização cardíaca rigorosa (PATIL et al., 2019).

CONCLUSÃO

A osmotherapia é uma medida eficaz e segura no manejo da hipertensão intracraniana traumática, tendo sido amplamente utilizada ao longo das recentes décadas. Tanto o manitol a 10% e a 20% quanto a solução salina de NaCl a 3% e a 10% são efetivos, pois resultam em redução da PIC e elevação da PPC. O manitol apresenta limitações sobretudo na abordagem de pacientes com hipotensão. Quanto à solução hipersalina de Na Cl, em mais de um estudo foi observado o aumento significativo do sódio sérico. Esses fatores influenciam na escolha da terapêutica mais adequada para pacientes com comprometimento cardiovascular, hipovolemia e quadro de hipotensão à admissão hospitalar.

Não houve diferença estatisticamente significativa quanto a eficácia em doses equimolares entre manitol e solução hipersalina de Na Cl na redução da PIC. Alguns estudos apontam para a superioridade da solução hipersalina a 3% e a 10%, na elevação da PPC, redução da PIC, no desempenho clínico e na velocidade da resposta quando comparada ao manitol; entretanto, essa vantagem raramente se mostrou relevante para desfechos clínicos duros. Ainda, a ausência de padronização para a concentração da solução salina, no espectro de 3% a 23.4%, configura-se como entrave à comparação adequada da eficácia e da segurança entre os agentes hiper osmolares. A determinação da concentração da solução salina não passou por critérios unificados, tampouco a escolha entre o método de infusão e o volume do agente osmótico. Dessa forma, são necessários mais estudos a fim de estabelecer protocolos padronizados de uso entre o manitol e solução salina hipertônica.

REFERÊNCIAS

ANSTEY, J. R.; TACCONE, F. S.; UDY, A. A.; CITERIO, G.; DURANTEAU, J.; ICHAI, C.. Early osmotherapy in severe traumatic brain injury: An international multicenter study. *J. Neurotrauma*, v.37, n.1, p.178-184, 2020. DOI: <http://doi.org/10.1089/neu.2019.6399>

BADEENES, R.; HUTTON, B.; CITERIO, G.; ROBBA, C.; AGUILLAR, G.; ARROYO, A. A.. Hyperosmolar therapy for acute brain injury: study protocol for an umbrella review of

meta-analyses and an evidence mapping. *BMJ Open*, v.10, n.2, p.e033913, 2020. DOI: <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-033913>

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 510, de 07 de abril de 2016**. Brasília: DOU, 2016.

GIUGNO, K. M.; MAIA, T. R.; KUNRATH, C. L.; BIZZ, J.J.. Tratamento da hipertensão intracraniana. **J. Pediatr**, Rio Janeiro, v.79, n.4, p.287-96, 2003. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0021-75572003000400005>

HENRIQUES FILHO, G.; BARBOSA, O.. Tratamento de hipertensão intracraniana. **Revista Portuguesa de Medicina Intensiva**, v.18, p.39-47, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0021-75572003000400005>

HUANG, X.; YANG, L.; YE, J. HE, S.; WANG, B.. Equimolar doses of hypertonic agents (saline or mannitol) in the treatment of intracranial hypertension after severe traumatic brain injury. **Medicine**, Baltimore, v.99, n. 38, p.e22004, 2020. DOI: <http://doi.org/10.1097/MD.0000000000022004>

JAGANNATHA, A. T.; SRIGANESH, K.; DEVI, B. I.; RAO, G. S. U. An equiosmolar study on early intracranial physiology and long term outcome in severe traumatic brain injury comparing mannitol and hypertonic saline. **J. Clin. Neurosci.**, v.27, p.68-73, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2015.08.035>

KUMAR, S. A.; DEVI, B. I.; REDDY, M.; SHUKLA, D.. Comparison of equiosmolar dose of hyperosmolar agents in reducing intracranial pressure: a randomized control study in pediatric traumatic brain injury. **Child's Nerv Syst.**, v.35, n.6, p.999-1005, 2019. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00381-019-04121-3>

MANGAT, H. S.; WU, X.; GERBER, L. M.; SCHWARZ, J. T.; FAKHAR, M.; MURTHY, S. B.. Hypertonic saline is superior to mannitol for the combined effect on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure burdens in patients with severe traumatic brain injury. **Clin. Neurosurg.**, v.86, n.2, p.221-230, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/neuros/nyz046>

MESGHALI, E.; FITTER, S.; BAHJRI, K.; MOUSSAVI, K.. Safety of peripheral line administration of 3% hypertonic saline and mannitol in the emergency department. **J. Emerg. Med.**, v.56, n.4, p.431-436, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2018.12.046>

PASARIKOVSKI, C. R.; ALOTAIBI, N. M.; AL-MUFTI, F.; MACDONALD, R. L.. Hypertonic saline for increased intracranial pressure after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. **World Neurosurg**, v.105, p.1-6, 2017. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.05.085>

PATIL, H.; GUPTA, R. A.. Comparative Study of Bolus Dose of Hypertonic Saline, Mannitol, and Mannitol Plus Glycerol Combination in Patients with Severe Traumatic Brain Injury.

World Neurosurg. 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.01.051>

RAMESHKUMAR, R.; BANSAL, A.; SINGHI, S.; SINGHI, P.; JAYASHREE, M.. Randomized clinical trial of 20% mannitol versus 3% hypertonic saline in children with raised intracranial pressure due to acute CNS infections. **Pediatr. Crit. Care Med.**, v.21, n.12, p.1071-1080, 2020. DOI: <http://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002557>

RANGEL, C. L.; GOPINATH, S.; ROBERTSON, C. S.. Management of intracranial hypertension. **Neurol Clin.**, v.26, n.2, p.521-541, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2008.02.003>

ROQUILLY, A.; LASOCK, S.; MOYER, J. D.; HUET, O.; PERRIGALT, P. F.; DAHYOT, F. C.. 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.**, v.7, n.9, p.1-8, 2017. DOI: <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-018035>

ROUMELIOTI, N.; DONG, C.; PETERSEN, G.; CREVIER, L.; EMERIAUD, G.. Hyperosmolar therapy in pediatric traumatic brain injury: a retrospective study. **Child's Nerv Syst.**, v.32, n.12, p.2363-8236, 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00381-016-3231-y>

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R.. Revisão integrativa: o que é e como fazer?. **Einstein**, v.8, n.1, p.102-106, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>

SHEIN, S. L.; FERGUSON, N. M.; KOCHANNEK, P. M.; BAVIR, H.; CLARK, R. S. B.; FINK, E. L.. 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. **Pediatr Crit Care Med.**, v.17, n.3, p.236-245, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1097/pcc.0000000000000610>

SHI, J.; TAN, L.; YE, J.; HU, L.. Hypertonic saline and mannitol in patients with traumatic brain injury: A systematic and meta-analysis. **Medicine**, Baltimore, v.99, n.35, p.e21655, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1097/md.00000000000021655>

WANG, H.; CAO, H.; ZHANG, X.; GE, L.; BEI, L.. The effect of hypertonic saline and mannitol on coagulation in moderate traumatic brain injury patients. **Am. J. Emerg. Med.**, v.35, n.10, p.1404-1407, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2017.04.020>

Os autores detêm os direitos autorais de sua obra publicada. A CBPC – Companhia Brasileira de Produção Científica (CNPJ: 11.221.422/0001-03) detêm os direitos materiais dos trabalhos publicados (obras, artigos etc.). Os direitos referem-se à publicação do trabalho em qualquer parte do mundo, incluindo os direitos às renovações, expansões e disseminações da contribuição, bem como outros direitos subsidiários. Todos os trabalhos publicados eletronicamente poderão posteriormente ser publicados em coletâneas impressas ou digitais sob coordenação da Companhia Brasileira de Produção Científica e seus parceiros autorizados. Os (as) autores (as) preservam os direitos autorais, mas não têm permissão para a publicação da contribuição em outro meio, impresso ou digital, em português ou em tradução.

Todas as obras (artigos) publicadas serão tokenizadas, ou seja, terão um NFT equivalente armazenado e comercializado livremente na rede OpenSea (https://opensea.io/HUB_CBPC), onde a CBPC irá operacionalizar a transferência dos direitos materiais das publicações para os próprios autores ou quaisquer interessados em adquiri-los e fazer o uso que lhe for de interesse.



Os direitos comerciais deste artigo podem ser adquiridos pelos autores ou quaisquer interessados através da aquisição, para posterior comercialização ou guarda, do NFT (Non-Fungible Token) equivalente através do seguinte link na OpenSea (Ethereum).

The commercial rights of this article can be acquired by the authors or any interested parties through the acquisition, for later commercialization or storage, of the equivalent NFT (Non-Fungible Token) through the following link on OpenSea (Ethereum).



<https://opensea.io/assets/ethereum/0x495f947276749ce646f68ac8c248420045cb7b5e/44951876800440915849902480545070078646674086961356520679561158116664615632897/>