

Equilíbrio Hidroeletrólítico e Relaxamento Cerebral com Salina Isoncótica Hipertônica *versus* Manitol (20%) durante Neuroanestesia Eletiva

Walkíria Wingester Vilas Boas, TSA¹, Mirna Bastos Marques², Atos Alves³

Resumo: Vilas Boas WW, Marques MB, Alves A – Equilíbrio hidroeletrólítico e relaxamento cerebral com Salina Isoncótica Hipertônica *versus* Manitol (20%) durante neuroanestesia eletiva.

Justificativa e objetivos: É necessário proceder a relaxamento cerebral durante cirurgia intracraniana e a terapia hiperosmolar é uma das medidas para sua produção. Com frequência, pacientes neurocirúrgicos apresentam distúrbios de sódio. O objetivo deste trabalho foi quantificar e determinar o relaxamento cerebral e a duração das alterações hidroeletrólíticas decorrentes do uso do manitol *versus* solução isoncótica hipertônica (SIH) durante neurocirurgia.

Método: Foram avaliados relaxamento cerebral e alterações hidroeletrólíticas de 29 pacientes adultos antes, 30 e 120 minutos após o término da infusão de carga aproximadamente equiosmolar de manitol 20% (250 mL) ou SIH (120 mL). Registraram-se volume de líquidos intravenosos infundidos e diurese. Considerou-se $p < 0,05$ como significativo.

Resultados: Não houve diferença estatística significativa entre os dois grupos quanto ao relaxamento cerebral. Embora várias diferenças nos eletrólitos e no equilíbrio ácido-básico com o uso de manitol ou SIH tenham alcançado significância estatística, apenas a redução do sódio plasmático, 30 minutos após o uso do manitol, em média de $6,42 \pm 0,40$ mEq.L⁻¹ e a elevação do cloro em média $5,41 \pm 0,96$ mEq.L⁻¹ e $5,45 \pm 1,45$ mEq.L⁻¹, 30 e 120 minutos, respectivamente, após a SIH deslocaram transitoriamente os níveis séricos desses íons da faixa de normalidade laboratorial. O grupo do manitol (20%) apresentou diurese significativamente maior nos dois tempos estudados em comparação com o grupo da SIH.

Conclusões: Solução salina isoncótica hipertônica [NaCl 7,2%/HES (200/0,5) 6%] e manitol (20%), em dose única com cargas osmolares equivalentes, foram efetivos e seguros em produzir relaxamento cerebral durante os procedimentos neurocirúrgicos eletivos sob anestesia geral.

Unitermos: CIRURGIA: Neurocirurgia; DROGAS: Manitol, Solução hipertônica; METABOLISMO.

[Rev Bras Anesthesiol 2011;61(4): 456-469] ©Elsevier Editora Ltda.

INTRODUÇÃO

A técnica de relaxamento cerebral é fundamental em anestesia para cirurgia intracraniana, além de mandatória em casos de hipertensão intracraniana e de grande interesse para as outras abordagens neurocirúrgicas. Ela tem sido considerada medida neuroprotetora, pois pode reduzir a compressão cirúrgica, a hipoperfusão local e a isquemia cerebral¹. Após abertura da dura, a pressão intracraniana (PIC) é virtualmente zero, mas um cérebro em estado não relaxado pode reduzir

as condições de trabalho do neurocirurgião². A administração de osmoterapia no início da craniotomia antes da abertura da dura é uma das várias intervenções aplicadas para produzir relaxamento cerebral em neuroanestesia eletiva. Osmolalidade é o determinante primário do movimento da água através da barreira hematoencefálica (BHE) intacta e podemos prever que, se aumentássemos a osmolalidade sérica, o tecido cerebral normal desidrataria e reduziria o volume cerebral e a pressão intracraniana³. A terapia hiperosmótica, por outro lado, produz alterações hidroeletrólíticas que podem ser fator de confusão no manejo do paciente neurocirúrgico que, com frequência, se apresenta com distúrbios de sódio e água, geralmente atribuídos a Síndrome Central Perdedora de Sal, Secreção Inapropriada de Hormônio Antidiurético e Diabetes *insipidus*⁴. Manitol tem-se tornado a base tradicional da terapia hiperosmolar⁵. Contudo, ele pode estar especialmente associado a graves efeitos adversos, como, por exemplo, depleção do volume intravascular, elevação rebote da PIC e insuficiência renal⁶. Como alternativa terapêutica, embora também com efeitos adversos potenciais, soluções salinas hipertônicas (SH) têm conquistado interesse renovado e, recentemente, têm sido aplicadas a pacientes neurocirúrgicos⁷. Vários trabalhos de experimentação clínica comparando os efeitos de manitol e SH na pressão intracraniana têm

Recebido do Hospital Lifecenter, Belo Horizonte, MG, Brasil.

1. Mestre, Doutora; Coordenadora do Serviço de Anestesiologia do Hospital Municipal Odilon Behrens; Responsável pelo CET-HC-UFMG, Anestesiologista do Hospital Lifecenter-BH

2. Anestesiologista do Hospital Lifecenter-BH

3. Doutor em Neurocirurgia; Chefe do Serviço de Neurocirurgia do Hospital Lifecenter-BH; Chefe do Serviço de Neurocirurgia da Santa Casa de Misericórdia de Minas Gerais

Submetido em 1º de agosto de 2010.

Aprovado para publicação em 4 de janeiro de 2011.

Correspondência para:

Dra. Walkíria Wingester Vilas Boas

Rua São Romão, 343/701

Santo Antônio

30330120 – Belo Horizonte, MG, Brasil

E-mail: walkiria589@hotmail.com

sugerido que SH é, no mínimo, tão efetiva quanto, se não melhor que, manitol no tratamento de hipertensão intracraniana⁸. A proposta deste estudo foi avaliar o relaxamento cerebral e as alterações do equilíbrio hidroeletrólítico após SH (7,2%) em amido (salina isoncótica hipertônica-SIH) *versus* manitol (20%) durante o intraoperatório, em pacientes submetidos à craniotomia para procedimentos neurocirúrgicos eletivos.

MATERIAL E MÉTODOS

O relaxamento cerebral e o equilíbrio hidroeletrólítico após administração venosa de SIH [NaCl (7,2%) em HES (6%) – Hyper HAES, Fresenius Kabi AG] ou manitol (20%) foram avaliados em 29 pacientes adultos escalados e submetidos à craniotomia eletiva para clipagem de aneurisma cerebral, má-formações arteriovenosas ou tumor cerebral. Os grupos manitol (20%) e SIH foram formados por 17 e 12 pacientes, respectivamente.

Os critérios de exclusão foram: idade < 21 anos, sódio inicial < 130 mEq.L ou > 150 mEq.L, doenças metabólicas, tratamento com solução hiperosmótica nas 24 horas anteriores ou história de insuficiência cardíaca ou doença renal.

Anestesia venosa total com propofol (2-4 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ de alvo plasmático) e remifentanil (dose média de 0,15-0,35 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$) foi a técnica anestésica escolhida. Todos os pacientes foram intubados e receberam ventilação mecânica controlada por volume com mistura de oxigênio e ar. O relaxante muscular usado foi cisatracúrio. A monitoração incluiu eletrocardiograma, saturação de oxigênio periférico (SpO_2), temperatura central (alvo de 36-37°C), capnografia (dióxido de carbono expirado final – ETCO_2 – alvo de 35-40 mmHg), pressão arterial invasiva (pressão arterial média (PAM) alvo de 70 mmHg) e diurese.

A hipotensão arterial foi tratada com vasopressor (fenilefrina em *bolus* de 100 μg). Anestesia inalatória com sevoflurano na concentração alveolar mínima de 0,5-0,75 era adicionada para manipular hipertensão arterial se necessário. Soro fisiológico 0,9% foi administrado por via venosa para manter normovolemia.

Após incisão da pele, as variáveis avaliadas eram anotadas e incluíam: variáveis hemodinâmicas (frequência cardíaca-FC e PAM), temperatura central e dados laboratoriais (gasometria arterial, eletrólitos, glicose e osmolalidade plasmáticos). Imediatamente após, SIH ou manitol (20%) eram infundidos através de veia periférica usando bomba de infusão na velocidade de 360 $\text{mL}\cdot\text{h}^{-1}$ ou 750 $\text{mL}\cdot\text{h}^{-1}$, respectivamente, por 20 minutos. O volume total de 120 mL de SIH tem carga osmolar muito próxima a 250 mL de manitol (20%)⁶. As mesmas variáveis eram, então, avaliadas e anotadas nos períodos de 30 e 120 minutos após o término da infusão da terapia hiperosmolar, acrescidas de volume intravenoso administrado e diurese no início da infusão da terapia hiperosmolar a 30 e 120 minutos após seu término.

Relaxamento cerebral foi avaliado pelo mesmo cirurgião, que desconhecia a terapia hiperosmolar em uso, após a sua

administração, na abertura da dura, em uma escala de quatro pontos:

- 1) Relaxamento perfeito
- 2) Relaxamento satisfatório
- 3) Cérebro firme
- 4) Cérebro estufado

O programa estatístico Graphpad PRISM, versão 4.03, foi usado para análise estatística. Distribuição Gaussiana das variáveis foi avaliada pelo teste de normalidade de Shapiro. Os resultados foram relatados como média \pm erro-padrão da média. ANOVA seguida do teste de Bonferroni foi usado para a comparação de médias do mesmo grupo, enquanto teste *t* de Student foi usado para comparação de médias entre os dois grupos, com $p < 0,05$ considerado significativo.

RESULTADOS

Um total de 29 pacientes foi recrutado de acordo com os critérios de inclusão e exclusão para receber manitol (20%) ou SIH como terapia hiperosmolar, visando ao relaxamento cerebral durante neurocirurgia eletiva.

No grupo do manitol (20%), 12 pacientes foram escalados para se submeter à craniotomia eletiva para aneurisma cerebral, um para má-formação arteriovenosa e 4 para tumor cerebral. Os dados demográficos desse grupo foram: idade com (média e DP) $44 \pm 3,34$ anos, peso em $72 \pm 2,81$ kg, sexo M/F com distribuição 8/9 e ASA I/II com 4/13.

No grupo da SIH, seis pacientes foram escalados para se submeter à craniotomia eletiva para aneurisma cerebral, um para má-formação arteriovenosa e 5 para tumor cerebral. Os dados demográficos desse grupo foram: idade = $49,5 \pm 4,52$, peso = $70,75 \pm 3,81$, sexo M/F = 6/6, ASA I/II = 2/10.

Não houve diferença estatística significativa entre os grupos com relação a seus dados demográficos.

GRUPO DO MANITOL (20%)

Alterações de sódio plasmático: A concentração plasmática de sódio apresentou redução significativa 30 minutos após a infusão de manitol (20%) ($p < 0,001$), em média $6,42 \pm 0,40$ $\text{mEq}\cdot\text{L}^{-1}$. Após 120 minutos do término da infusão do manitol (20%), a concentração plasmática de sódio aumentou ($p < 0,01$) em relação ao tempo de 30 minutos após o manitol (20%), mas ainda não atinge os valores plasmáticos prévios ao uso do manitol (20%) ($p < 0,001$) (Tabela I).

Alterações do cloro plasmático: O cloro plasmático apresentou redução significativa após 30 minutos do término da infusão do manitol (20%) ($p < 0,01$) e retorno aos valores plasmáticos de base, 120 minutos após do término da infusão do manitol (20%) ($p < 0,01$) (Tabela I).

Alterações do cálcio plasmático: A concentração plasmática de cálcio apresentou redução 30 minutos após o término

Tabela I – Alterações no Equilíbrio Hidroeletrólítico e Ácido-Básico após Manitol (20%)

	Antes de iniciar infusão de manitol (20%) (dados de base)	30 minutos após o término da infusão de manitol (20%)	120 minutos após o término da infusão de manitol (20%)
Na ⁺ mEq.L ⁻¹	138,4 ± 0,48	132,1 ± 0,67 [■]	136,9 ± 0,67 ^{■▲}
Cl ⁻ mEq.L ⁻¹	109,7 ± 0,67	105,8 ± 0,66 [■]	110,9 ± 1,04 [▲]
K ⁺ mEq.L ⁻¹	3,67 ± 0,07	4,19 ± 0,15 [■]	3,99 ± 0,19 [■]
Ca ⁺² mmol.L ⁻¹	1,11 ± 0,01	1,06 ± 0,01 [■]	1,05 ± 0,01 [■]
Hbg.L ⁻¹	12,99 ± 0,38	12,36 ± 0,42 [■]	12,16 ± 0,46 [■]
HCO ₃ ⁻² mmol.L ⁻¹	21,99 ± 0,58	20,77 ± 0,32	20,24 ± 1,04 [■]
BE mmol.L ⁻¹	-1,58 ± 0,6	-2,7 ± 0,47	-4,74 ± 0,58 ^{■▲}
AG	9,75 ± 0,69	9,38 ± 0,86	9,59 ± 1,57
PaCO ₂ mmHg	33,42 ± 0,95	34,64 ± 0,81	33,09 ± 1,05

■ p < 0,01 comparado com dados de base; ▲ p < 0,01 comparado com 30 minutos após.

da infusão do manitol (20%) (p < 0,01); 120 minutos após o término da infusão do manitol (20%), a concentração plasmática do cálcio ainda permanecia reduzida em relação aos valores de base (p < 0,01) (Tabela I).

Alterações do potássio plasmático: A concentração plasmática de potássio apresentou aumento de 0,45 ± 0,08 mEq.L⁻¹ 30 minutos após o término da infusão de manitol (20%) (p < 0,01), e 120 minutos após o término da infusão ainda permanecia elevada em relação aos valores de base (p < 0,01) (Tabela I).

Alterações na hemoglobina: Os valores de hemoglobina 30 e 120 minutos após o término da infusão de manitol (20%) foram diferentes dos valores de base (p < 0,01), mas não foram diferentes entre si (Tabela I).

Alterações de BE (base excess), HCO₃⁻², AG (anion gap), PaCO₂: O BE 120 minutos após o término da infusão de manitol (20%) foi diferente do valor de base (p < 0,001) e do valor de 30 minutos após o término da infusão do manitol (20%) (p < 0,01). Não houve diferença significativa entre o valor de base do BE e 30 minutos após o término da infusão do manitol (20%). Houve redução significativa dos valores de base de HCO₃⁻² apenas 120 minutos após o término da infusão de manitol (20%) (p < 0,01). O valor médio de AG não apresentou diferença significativa durante o período do estudo, assim como os valores médios de PaCO₂ (Tabela I).

Diurese e volume intravenoso administrado no intraoperatório: A diurese do período imediatamente anterior à administração do manitol (20%) até 30 minutos após o término da administração foi de 376,5 ± 62,44 mL e o volume intravenoso administrado (250 mL de manitol (20%) + SF 0,9%) no mesmo período foi de 516,7 ± 0,49 mL. Entre 30 minutos e 120 minutos após o término da infusão de manitol (20%), o volume de diurese foi de 598,7 ± 110,2 mL, enquanto o volume intra-

venoso administrado (SF 0,9%) foi de 1165 ± 122 mL. Houve correlação positiva entre o volume de diurese do período do início da infusão até 30 minutos após o término da infusão de manitol (20%) e a concentração de sódio plasmático 30 minutos (r = 0,74, p = 0,0006) após o término da infusão do manitol (20%). O volume intravenoso infundido entre o início da administração do manitol (20%) e a segunda coleta de dados 30 minutos após o término da infusão não apresentou correlação significativa com sódio, potássio e cloro plasmáticos, mas apresentou correlação negativa com o cálcio plasmático (r = -0,65, p = 0,005) e correlação positiva com a variação da hemoglobina do período (r = 0,58, p = 0,02). Já o volume intravenoso infundido entre 30 e 120 minutos após o término da infusão não se correlacionou com qualquer mudança de íons plasmáticos, mas se correlacionou com o volume de diurese do período (r = 0,73, p = 0,006).

Relaxamento cerebral na escala de quatro pontos: 13 (76,5%) pacientes receberam pontuação = 1 (cérebro perfeitamente relaxado) e 4 (23,5%) receberam pontuação = 2 (cérebro satisfatoriamente relaxado).

GRUPO DA SIH (NACL 7,2% EM HES 6%)

Alterações no sódio plasmático: A média do sódio plasmático de base foi 136,4 ± 0,64 mEq.L⁻¹, com mudanças significativas 30 minutos (140,9 ± 0,97 mEq.L⁻¹, p < 0,01) e 120 minutos (140,1 ± 0,97 mEq.L⁻¹, p < 0,01) após o término da SIH (Tabela II). O aumento médio de sódio plasmático foi de 4,56 ± 0,69 mEq.L⁻¹ e de 3,75 ± 0,90 mEq.L⁻¹, medidos 30 e 120 minutos, respectivamente, após o término da infusão da SIH.

Alterações na osmolalidade sérica: A osmolalidade sérica de base foi 292,3 ± 3,05 mOsm.kg⁻¹, com mudanças significativas 30 minutos (303,2 ± 3,2 mOsm.kg⁻¹, p < 0,01) e 120 minutos (305,1 ± 2,89 mOsm.kg⁻¹, p < 0,01) após o término da infusão de SIH (Tabela II). O aumento médio da osmolalidade sérica foi de 10,89 ± 1,62 mOsm.kg⁻¹ e 11,5 ± 1,88 mOsm.kg⁻¹ 30 minutos e 120 minutos, respectivamente, após o término da infusão da SIH.

Alterações dos outros eletrólitos plasmáticos: O cálcio médio plasmático de base foi de 1,08 ± 0,02 mmol.L⁻¹ e não houve mudança significativa 30 minutos e 120 minutos após o término da infusão da SIH (Tabela II). O potássio plasmático médio de base era 3,63 ± 0,11 mEq.L⁻¹ e apresentou mudança significativa 30 minutos (3,80 ± 0,13 mEq.L⁻¹, p < 0,01) e 120 minutos (4,06 ± 0,14 mEq.L⁻¹, p < 0,01) após o término da infusão de SIH (Tabela II). Entre 30 e 120 minutos após o término da infusão de SIH, também houve diferença significativa nas médias de potássio plasmático (Tabela II). O cloro plasmático médio de base era de 109 ± 1,4 mEq.L⁻¹ e apresentou mudança significativa 30 minutos (114,4 ± 1,19 mEq.L⁻¹, p < 0,01) e 120 minutos (113,8 ± 1,7 mEq.L⁻¹, p < 0,01) após o término da infusão de SIH (Tabela II).

Alterações da hemoglobina: A média de hemoglobina de base foi 12,2 ± 0,59 g.L⁻¹, com mudança significativa 30 minu-

Tabela II – Alterações no Equilíbrio Hidroeletrólítico e Ácido-Básico após Solução Salina Isoncótica Hipertônica

	Antes de iniciar infusão (dados de base)	30 minutos após o término da infusão	120 minutos após o término da infusão
Osmolalidade mOsm.kg ⁻¹	292,3 ± 3,05	303,2 ± 3,2 [■]	305,1 ± 2,89 [■]
Na ⁺ mEq.L ⁻¹	136,4 ± 0,64	140,9 ± 0,90 [■]	140,1 ± 0,97 [■]
Cl ⁻ mEq.L ⁻¹	109 ± 1,4	114,4 ± 1,19 [■]	113,8 ± 1,7 [■]
K ⁺ mEq.L ⁻¹	3,63 ± 0,11	3,80 ± 0,13 [■]	4,06 ± 0,14 ^{■▲}
Ca ⁺² mmol.L ⁻¹	1,08 ± 0,02	1,04 ± 0,02	1,05 ± 0,02
Hbg.L ⁻¹	12,2 ± 0,59	11,36 ± 0,52 [■]	11,56 ± 0,50 [■]
HCO ₃ ⁻² mmol.L ⁻¹	22,95 ± 0,53	21,63 ± 0,62	20,65 ± 0,76 [■]
BE mmol.L ⁻¹	-1,26 ± 0,67	-2,48 ± 0,81 [■]	-4,22 ± 0,81 ^{■▲}
AG	7,97 ± 2,1	8,69 ± 1,78	9,47 ± 1,83
PaCO ₂ mmHg	36,68 ± 1,66	34,49 ± 1,04	35,09 ± 1,04

■ p < 0,01 comparado com dados de base; ▲ p < 0,01 comparado com 30 minutos após.

tos (11,36 ± 0,52 g.L⁻¹, p < 0,01) e 120 min (11,56 ± 0,50 g.L⁻¹, p < 0,01) após o término da SIH (Tabela II).

Alterações de BE (base excess), HCO₃⁻², AG (anion gap), PaCO₂: A média do BE de base foi igual a -1,26 ± 0,67 mmol.L⁻¹ e apresentou significativas mudanças 30 minutos (-2,48 ± 0,81 mmol.L⁻¹, p < 0,01) e 120 minutos (-4,22 ± 0,81 mmol.L⁻¹, p < 0,01) após o término da infusão da SIH(6%). Houve também diferença estatística significativa do BE entre 30 e 120 minutos após a SIH (Tabela II). O HCO₃⁻² plasmático de base médio foi 22,95 ± 0,53 mmol.L⁻¹ e apresentou mudança significativa 120 minutos (20,65 ± 0,76 mmol.L⁻¹, p < 0,01) após a SIH (Tabela II). O AG médio de base foi 7,97 ± 2,1 e não houve diferença estatística significativa nem 30 minutos nem 120 minutos após o término da SIH (Tabela II). PaCO₂ também não se alterou de forma significativa durante o estudo (Tabela II).

Diurese e volume intravenoso administrado no intraoperatório: A diurese do período imediatamente anterior à administração da SIH até 30 minutos após o término da administração foi de 127,5 ± 26,94 mL e o volume intravenoso

administrado (120 mL de SIH + SF 0,9%) no mesmo período foi de 504,2 ± 109,8 mL. Entre 30 minutos e 120 minutos após o término da infusão de SIH, o volume de diurese foi de 302,7 ± 83,06 mL e o volume intravenoso administrado (SF 0,9%) foi de 1323 ± 192,4 mL. Houve correlação negativa (r = -0,7; p < 0,01) entre o volume intravenoso administrado em 30 e 120 minutos e o BE 120 minutos após o término da infusão de SIH.

Relaxamento cerebral na escala de quatro pontos: 10 (83,4%) pacientes receberam pontuação = 1 (cérebro perfeitamente relaxado), enquanto dois (16,6%) pacientes receberam pontuação = 2 (cérebro satisfatoriamente relaxado).

GRUPO DO MANITOL (20%) *VERSUS* GRUPO DA SH (7,2%) EM HES (6%)

Quanto ao relaxamento cerebral, nenhum cérebro de paciente foi considerado inadequado pelo neurocirurgião e não houve diferença estatística significativa entre os dois grupos. No tempo 30 minutos após a terapia hiperosmolar houve diferença significativa na direção da alteração do sódio e do cloro plasmáticos entre o grupo do manitol (20%) e SIH (Tabela III). Enquanto o sódio e cloro reduziram no grupo do manitol (20%), aumentaram no grupo da SIH. Nesse tempo, embora tenha havido aumento significativo do potássio plasmático em ambos os grupos, esse aumento foi maior no grupo do manitol (20%) (Tabela III). Cerca de 120 minutos após a terapia hiperosmolar, a direção da alteração do sódio plasmático permanecia diferente entre os dois grupos (Tabela III). O potássio plasmático permaneceu elevado 120 minutos após manitol (20%) e SIH, mas agora sem diferença entre os dois tipos de terapia hiperosmolar (Tabela III). A direção da alteração do cloro plasmático foi a mesma 120 minutos após manitol (20%) e SIH, mas o aumento foi significativo apenas no último grupo (Tabelas II e III); 30 minutos e 120 minutos após a terapia hiperosmolar, BE e HCO₃⁻² não apresentaram diferença entre os dois grupos. O volume intravenoso infundido não foi diferente em cada tempo entre os dois grupos de terapia hiperosmolar, mas a diurese sim. O grupo do manitol (20%) apresentou diurese significativamente maior nos dois tempos estudados em comparação com o grupo da SIH (Tabela III).

Tabela III – Variação do Equilíbrio Hidroeletrólítico após Manitol (20%) *versus* Solução Salina Isoncótica Hipertônica

	Δ30 minutos após		Δ120 minutos após	
	Manitol (20%)	SH (7,2%)	Manitol (20%)	SH (7,2%)
Na (mEq.L ⁻¹)	6,42 ± 0,40 ↓	4,56 ± 0,69 ↑ ▲	2,1 ± 0,32 ↓	3,75 ± 0,90 ↑ ●
K (mEq.L ⁻¹)	0,45 ± 0,08 ↑	0,16 ± 0,05 ↑ ▲	0,29 ± 0,16 ↑	0,42 ± 0,08 ↑
Cl (mEq.L ⁻¹)	3,93 ± 0,42 ↓	5,41 ± 0,96 ↑ ▲	1,31 ± 0,69 ↑	5,54 ± 1,45 ↑ ●
Diurese (mL)	376,5 ± 62,44	127,5 ± 26,94 ▲	598,7 ± 110,2	302,7 ± 83,6 ●
Volume intravenoso (mL)	516,7 ± 70,49	504,2 ± 109,8	1165 ± 122	1323 ± 192,4

↑ = Δ aumento, ↓ = Δ redução em relação a antes da terapia hiperosmolar. ▲ p < 0,01 em relação a 30 minutos após manitol (20%) ● p < 0,05 em relação a 120 minutos após manitol (20%).

DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo demonstraram que as terapias hiperosmolar com SIH, composta de NaCl 7,2% em HES (200/0,5) 6% e manitol (20%) são efetivas em produzir relaxamento cerebral durante procedimentos neurocirúrgicos eletivos sob anestesia geral venosa. E, embora ocorram diferenças diuréticas e alterações hidroeletrólíticas e ácido-básicas plasmáticas estatisticamente significativas nas duas primeiras horas após administração dos dois tipos de terapia hiperosmolar e entre eles, a maioria dessas alterações geralmente está dentro da faixa de valores normais de referência ou bem próximo e não apresenta prejuízo clínico aparente.

O efeito da salina hipertônica (SH) no cérebro de pacientes sem hipertensão intracraniana já tem sido investigado em pacientes submetidos a craniotomias eletivas para vários procedimentos neurocirúrgicos^{7,9,10}. Usando uma escala de relaxamento cerebral semelhante àquela que usamos, Gemma e col.⁹ relataram relaxamento cerebral satisfatório em todos os casos, quando uma carga osmolar diferente, mas volume de SH semelhante (7,5%) ou manitol (20%), foi administrada nos pacientes. Rozet e col.¹⁰, por sua vez, noticiaram efeitos semelhantes no relaxamento cerebral quando soluções equiosmolares de manitol e SH foram usadas. O principal mecanismo de ação das soluções hiperosmolares é a criação de um gradiente osmolar através da barreira hematoencefálica (BHE), devido à sua impermeabilidade aos solutos (sódio e manitol)¹⁰, levando à contração do tecido cerebral (onde a BHE é intacta) e, portanto, à redução da PIC. A efetividade dos solutos hiperosmolares depende de seus coeficientes de reflexão determinando a impermeabilidade relativa da BHE ao soluto, onde 1 (um) significa um soluto para o qual a membrana é absolutamente impermeável e 0 (zero) significa um soluto para o qual ela é totalmente permeável¹¹. O coeficiente de reflexão da membrana celular para o sódio é 1 (diferente do coeficiente de reflexão para o manitol, que é 0,9)¹². Na periferia (músculos, pulmões e outros), o coeficiente de reflexão da membrana endotelial para o sódio é de apenas 0,1, o que significa que a maioria da mobilização de líquidos seguindo a administração de SH é intracelular e não do espaço intersticial¹³. Assim, na periferia, o movimento da água do espaço intersticial em direção ao intravascular é governado pela concentração plasmática de grandes moléculas (gradiente oncótico). Nos capilares cerebrais (quando BHE é intacta), a membrana endotelial, em contraste com os capilares periféricos, é impermeável ao sódio e o movimento de líquido através da BHE é determinado pelo gradiente osmótico total, gerado por ambos, grandes moléculas e pequenos íons¹⁴, enquanto a mobilização de líquidos seguindo a administração de SH é do intracelular e do espaço intersticial para o intravascular. Como existem pouquíssimas moléculas de proteínas comparadas com o número de íons inorgânicos, seu efeito na osmolalidade é mínimo (POC normal ~ 20 mmHg ~ 1 mosm.kg⁻¹)¹⁴. Essas diferenças explicam por que a administração de grandes volumes de cristaloide isotônicos, com redução dilucional da pressão oncótica coloide (POC), resulta em edema periférico, mas não

aumenta o conteúdo de água cerebral e/ou a PIC¹⁴. Quando a osmolalidade plasmática aumenta, o gradiente osmótico direciona a água para fora do tecido cerebral. Um aumento médio da osmolalidade plasmática de apenas $10,89 \pm 1,62$ e de $11,5 \pm 1,88$ foi medido 30 minutos e 120 minutos, respectivamente, após o término da infusão de SIH em nosso estudo. A osmolalidade plasmática ficou sempre abaixo do limiar máximo seguro proposto (320 mosm.kg^{-1}), durante o uso de SH, pela Fundação do Trauma Cerebral¹⁵. Embora os aumentos de osmolalidade com a SIH do nosso estudo tenham sido pequenos, descreve-se que mesmo pequenas mudanças (< 5%) podem modificar o conteúdo de água cerebral e PIC¹⁶. Harutjunyan e col.¹⁷, usando NaCl 7,2%/HES 200/0,5 (1,4 mL.kg) no tratamento da hipertensão intracraniana, observaram aumento de osmolalidade plasmática de 284 (273-300) mosm.kg⁻¹ para 300 (284-319) mosm.kg⁻¹, correspondendo a reduções de PIC de 22 (19-31) para 15 (8-18) mmHg, e aumentos na pressão de perfusão cerebral de 60 mmHg para 72 mmHg, em pacientes neurocirúrgicos. Schwarz e col.¹⁸, em estudo para avaliar SH e manitol em pacientes com PIC elevada após infarto cerebral, demonstraram que o aumento da osmolaridade plasmática do nível de base de $310,1 \pm 5,1 \text{ mosm.L}^{-1}$ para $320,5 \pm 4,6 \text{ mosm.L}^{-1}$ (após 15 min) e para $316,6 \pm 4,8 \text{ mosm.L}^{-1}$ (após 60 min) se correlacionou com redução na PIC. Portanto, embora pequenas, as mudanças na osmolalidade plasmática, após a SIH, em nosso estudo, provavelmente contribuíram para o relaxamento cerebral perfeito ou satisfatório observado pelo neurocirurgião no cérebro dos pacientes. Este estudo usou NaCl 7,2%/HES (200/0,5) 6% porque concentrações de SH superiores a 10% podem abrir as estreitas junções na BHE¹³. E SH, sozinha, tem curta duração de efeito¹³. Com a adição de coloide, o efeito clínico pode ser prolongado por 2-4 horas¹³. Além da criação de um gradiente osmolar através da BHE, redução na produção de liquor, melhora na reologia sanguínea e propriedades anti-inflamatórias de SH e manitol parecem ter participação em sua ação terapêutica cerebral^{10,18,19}. Uma BHE não intacta cria potencial para vazamento de substâncias osmóticas para dentro do parênquima cerebral, causando efeito osmótico reverso¹³. A combinação de SH e coloide poderia aumentar essa preocupação sobre o uso seguro. Contudo, em neurocirurgias eletivas, a BHE estaria intacta na maior parte do cérebro. Médicos austríacos têm uma grande experiência com o uso de um grande número de soluções compostas de NaCl de 7,2% a 7,5% com dextran ou HES de 6% a 10% e, por quase uma década, sua rotina com essas soluções tem indicado um baixo potencial para complicações²⁰. O obstáculo, em tese, mais sério no tratamento com SH é o desenvolvimento de complicações neurológicas decorrentes da síndrome de desmielinização osmótica (SDO) ou mielinólise pontina central (MPC). Literatura de estudos prospectivos animais e relatos de casos humanos de correção de hiponatremia recomendam não aumentar sódio plasmático acima de 10-20 mEq.dia²¹. Nosso estudo demonstrou um aumento médio de sódio plasmático de $4,56 \pm 0,69$ 30 minutos e $3,75 \pm 0,90$ 120 minutos após a infusão da SIH (Tabela III). Ademais, outras triagens humanas com SH não

têm documentado aumentos muito elevados e rápidos no sódio plasmático, nem SDO¹⁹. Pacientes têm tolerado aumento agudo no sódio plasmático até 155-160 mEq.L⁻¹, aparentemente sem perigo^{9,14}. Existe ainda um risco hipotético de que a desidratação aguda cerebral possa causar estiramento mecânico de vasos ligantes, com conseqüente hemorragia subaracnoide¹³. SIH e NaCl 0,9% infundidos durante o nosso estudo são hiperclorêmicos²², o que pode elevar o cloro plasmático acima dos valores normais, como observado em nossos resultados. HCO₃⁻² e BE foram reduzidos 30 e 120 minutos após a infusão de SIH, como em outros estudos²³, em todos eles provavelmente como conseqüência de efeitos dilucionais ou acidose hiperclorêmica. SH tende a reduzir a diferença de íons fortes e pode ocorrer uma acidose metabólica com AG (*anion gap*) normal³. No tempo de 120 minutos após a infusão de SIH verificou-se uma correlação negativa ($r = -0,70$, $p < 0,01$) entre o BE e o volume infundido entre 30 minutos e 120 minutos; provavelmente a grande quantidade de NaCl 0,9% infundida nesse período produziu efeitos dilucionais ou acidose hiperclorêmica sem alterações significativas no AG. O impacto que a acidose hiperclorêmica poderia ter no prognóstico permanece controverso, mas pode produzir confusão diagnóstica²⁴. As alterações de hemoglobina com o uso de SIH alcançaram significância estatística, mas sem importância clínica e provavelmente foram conseqüência da diluição pela SIH e NaCl 0,9% infundidos. Não houve perda sanguínea considerável em nenhum dos dois grupos estudados.

Aparentemente, as alterações hidroeletrólíticas observadas com o uso do manitol durante as neurocirurgias estão diretamente relacionadas à diluição do conteúdo intravascular, exceto as alterações de potássio plasmático. Entre essas alterações, destaca-se a hiponatremia dilucional transitória, muitas vezes atingindo valores abaixo do limite inferior da normalidade, também relatada em outros estudos¹⁰. A correlação entre hiponatremia e diurese aumentada deve ser lembrada no período logo após a infusão de manitol (20%), evitando-se, assim, confusão diagnóstica e terapêutica. O efeito diurético do manitol tende a normalizar os níveis de sódio plasmáticos inicialmente reduzidos, o que seria demonstrado pela presença de correlação positiva ($r = 0,74$, $p < 0,01$) entre sódio plasmático 30 minutos após manitol e diurese do período. Provavelmente, os níveis de sódio plasmáticos, antes do tempo 30 minutos após manitol, seriam mais baixos ainda. Rozet e col.¹⁰ demonstraram níveis plasmáticos de sódio mais baixos 15 e 30 minutos após o uso de manitol. As alterações dos níveis plasmáticos de cloro, cálcio e hemoglobina com o uso do manitol, embora sem importância clínica, provavelmente também são dilucionais, com as reduções de cálcio e hemoglobina mais duradouras por não terem sido, em momento algum, administradas soluções contendo cálcio e hemácias. Hipocalemia tem sido previamente relatada com SH e manitol^{10,13,19,23,25}, provavelmente como resultado de efeitos dilucionais ou perdas urinárias, mas o exato mecanismo desse fenômeno é desconhecido. Os resultados apresentados neste trabalho revelaram aumento de potássio plasmático com significância estatística, mas sem importância

clínica, tanto com manitol quanto com SIH. E as sugestões de mecanismos incluem saída de potássio celular com a água, como resultado da condição hiperosmolar, uma acidose dilucional devida à expansão do líquido extracelular e diluição do bicarbonato ou uma redução na diferença de íons fortes²⁵. De modo geral, as alterações eletrólíticas associadas ao uso do manitol (20%) foram de curta duração, já que 120 minutos após o término de sua infusão os íons plasmáticos avaliados estavam dentro da faixa de normalidade laboratorial, próximos aos níveis pré-infusão do manitol (20%), embora ainda estatisticamente diferentes daquele período. Até mesmo a hiponatremia que ocorreu 30 minutos após o término da infusão do manitol (20%) já não existia 120 minutos após. Com relação à duração das alterações eletrólíticas associadas ao uso da SIH, 120 minutos após o término de infusão, a situação de hiperclorêmia ainda persistia, provavelmente relacionada não só à quantidade de cloro presente na SIH, mas também à solução (SF0,9%) de fluidoterapia de manutenção e reposição volêmica adotada. Os efeitos neurológicos de SH e manitol são semelhantes, mas o fato de SH não produzir uma diurese osmótica imediata, como observado em nosso estudo, simplifica o manejo de líquidos no intraoperatório¹⁴, embora para Huang e col.²³ SH seja um diurético².

Solução salina isoncótica hipertônica [NaCl 7,2%/HES (200/0,5) 6%] e manitol (20%), em dose única com cargas osmolares equivalentes, mostraram-se efetivos e seguros em produzir relaxamento cerebral durante procedimentos neurocirúrgicos eletivos sob anestesia geral. Embora várias diferenças nos eletrólitos e equilíbrio ácido-básico, com o uso de manitol ou SIH, tenham alcançado significância estatística, apenas a redução do sódio plasmático, 30 minutos após o uso do manitol, em média de $6,42 \pm 0,40$ mEq.L⁻¹, e a elevação do cloro em média $5,41 \pm 0,96$ mEq.L⁻¹ e $5,45 \pm 1,45$ mEq.L⁻¹, 30 e 120 minutos respectivamente, após a SIH, deslocaram transitoriamente os níveis séricos desses íons da faixa de normalidade laboratorial. Diurese intraoperatória foi maior após o uso do manitol comparado com a SIH.

REFERÊNCIAS / REFERENCES

01. Hans P, Bonhomme V – Why we still use intravenous drugs as the basic regimen for neurosurgical anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2006;19:498-503.
02. Randell T, Niskanen M – Management of physiological variables in neuroanaesthesia: maintaining homeostasis during intracranial surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2006;19:492-497.
03. Tommasino C, Picozzi V – Volume and electrolyte management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2007;21:497-516.
04. Tisdall M, Crocker M, Watkiss J et al. – Disturbances of sodium in critically ill adult neurologic patients: a clinical review. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2006; 18:57-63.
05. Kofke WA, Stiefel M – Monitoring and intraoperative management of elevated intracranial pressure and decompressive craniectomy. *Anesthesiol Clin*, 2007;25:579-603.
06. Himmelseher S – Hypertonic saline solutions for treatment of intracranial hypertension. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2007;20:414-426.
07. De Vivo P, Del Gaudio A, Ciritella P et al. – Hypertonic saline solution: a safe alternative to mannitol 18% in neurosurgery. *Minerva Anesthesiol*, 2001;67:603-611.

08. Bentsen G, Breivik H, Lundar T et al. – Hypertonic saline (7.2%) in 6% hydroxyethyl starch reduces intracranial pressure and improves hemodynamics in a placebo-controlled study involving stable patients with subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*, 2006;34:2912-2917.
09. Gemma M, Cozzi S, Tommasino C et al. – 7.5% hypertonic saline versus 20% mannitol during elective neurosurgical supratentorial procedures. *J Neurosurg Anesthesiol*, 1997;9:329-334.
10. Rozet I, Tontisirin N, Muangman S et al. – Effect of equiosmolar solutions of mannitol versus hypertonic saline on intraoperative brain relaxation and electrolyte balance. *Anesthesiology*, 2007;107:697-704.
11. Tommasino C – Fluids and the neurosurgical patient. *Anesthesiol Clin North America*, 2002;20:329-346.
12. Qureshi AI, Suarez JI – Use of hypertonic saline solutions in treatment of cerebral edema and intracranial hypertension. *Crit Care Med*, 2000;28:3301-3313.
13. Rocha-e-Silva M, Poli de Figueiredo LF – Small volume hypertonic resuscitation of circulatory shock. *Clinics (Sao Paulo)*, 2005;60:159-172.
14. Strandvik GF – Hypertonic saline in critical care: a review of the literature and guidelines for use in hypotensive states and raised intracranial pressure. *Anaesthesia*, 2009;64:990-1003.
15. The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Guidelines for cerebral perfusion pressure. *J Neurotrauma*, 2000;17:507-511.
16. Tommasino C, Moore S, Todd MM – Cerebral effects of isovolemic hemodilution with crystalloid or colloid solutions. *Crit Care Med*, 1988;16:862-868.
17. Harutjunyan L, Holz C, Rieger A et al. – 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 [ISRCTN62699180]. *Crit Care*, 2005;9:R530-R540.
18. Schwarz S, Schwab S, Bertram M et al. – Effects of hypertonic saline hydroxyethyl starch solution and mannitol in patients with increased intracranial pressure after stroke. *Stroke*, 1998;29:1550-1555.
19. Tyagi R, Donaldson K, Loftus C M et al. – Hypertonic saline: a clinical review. *Neurosurg Rev*, 2007;30:277-289.
20. Schimetta W, Schochl H, Kroll W et al. – Safety of hyperoncotic solutions: a survey from Austria. *Wien Klin Wochenschr*, 2002;114:89-95.
21. Sterns RH, Riggs JE, Schochet SS Jr – Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *N Engl J Med*, 1986, 314:1535-1542.
22. Morris CG, Low J – Metabolic acidosis in the critically ill: part 1. Classification and pathophysiology. *Anaesthesia*, 2008;63:294-301.
23. Huang SJ, Chang L, Han YY et al. – Efficacy and safety of hypertonic saline solutions in the treatment of severe head injury. *Surg Neurol*, 2006;65:539-546.
24. Morris CG, Low J – Metabolic acidosis in the critically ill: part 2. Causes and treatment. *Anaesthesia*, 2008;63:396-411.
25. Flynn BC – Hyperkalemic cardiac arrest with hypertonic mannitol infusion: the strong ion difference revisited. *Anesth Analg*, 2007;104:225-226.

Resumen: Vilas Boas WW, Marques MB, Alves A – Equilibrio Hidroelectrolítico y Relajación Cerebral con Salino Isoncótico-Hipertónico *versus* Manitol (20%) durante Neuroanestesia Electiva.

Justificativa y objetivos: La relajación cerebral es necesaria durante la cirugía intracraneana, y la terapia hiperosmolar es una de las medidas para su producción. Los pacientes neuroquirúrgicos a menudo presentan disturbios del sodio. El objetivo del trabajo fue cuantificar y determinar la relajación cerebral y la duración de las alteraciones hidroelectrolíticas provenientes del uso del manitol versus solución isoncótica hipertónica (SIH), durante la neurocirugía.

Método: Se evaluaron la relajación cerebral y las alteraciones hidroelectrolíticas de 29 pacientes adultos antes, 30 y 120 min después del término de la infusión de carga aproximadamente equiosmolar de manitol 20% (250 mL) o SIH (120 mL). Se registró el volumen de los líquidos intravenosos infundidos y la diuresis. El $P < 0,05$ fue considerado significativo.

Resultados: No hubo ninguna diferencia estadística significativa entre los dos grupos en cuanto a la relajación cerebral. Aunque varias diferencias en los electrolitos y el equilibrio ácido-básico con el uso de manitol o SIH, hayan alcanzado una significancia estadística, solamente la reducción del sodio plasmático 30 min después del uso del manitol, como promedio de $6,42 \pm 0,40$ mEq.L⁻¹, y la elevación del cloro como promedio $5,41 \pm 0,96$ mEq.L⁻¹ y $5,45 \pm 1,45$ mEq.L⁻¹, 30 y 120 min respectivamente después de la SIH, alteraron transitoriamente los niveles séricos de esos iones del rango de la normalidad laboratorial. El grupo del manitol (20%) tuvo una diuresis significativamente mayor en los dos tiempos estudiados en comparación con el grupo de la SIH.

Conclusiones: La solución salina isoncótica-hipertónica [NaCl 7,2%/HES (200/0,5) 6%] y manitol (20%), en dosis única con carga osmolar equivalente, fueron efectivos y seguros para generar la relajación cerebral durante los procedimientos neuroquirúrgicos electivos bajo la anestesia general.

Descriptores: CIRUGÍA: Neurocirugía; FÁRMACOS: Manitol, Solución hipertónica; METABOLISMO.