



ARTIGO DE REVISÃO

Novas terapias para hipertensão endocraniana*New therapies for intracranial hypertension*Arnaldo Prata Barbosa¹, Sérgio Augusto Cabral²**Resumo**

Objetivos: São revistos os principais conceitos envolvidos na abordagem terapêutica da hipertensão endocraniana, desde a abordagem tradicional até a apresentação das novas terapias preconizadas.

Fontes dos dados: Foram revistas as principais bases de dados da literatura médica, particularmente o Medline e o Lilacs, nos últimos 10 anos, além de livros textos consagrados e teses dedicadas ao assunto.

Síntese dos dados: A hipertensão endocraniana pode estar associada a diversas lesões neurológicas cerebrais, sejam de origem traumática, infecciosa ou metabólica, podendo, nos casos graves, se constituir em importante fator de morbimortalidade. O aumento da pressão intracraniana interfere com o fluxo sanguíneo cerebral, de modo que para se manter uma pressão de perfusão cerebral adequada, é necessário tanto a redução e o controle da hipertensão endocraniana, como o combate agressivo à hipotensão arterial, desde as fases iniciais do atendimento. A monitorização adequada é fundamental, e as principais medidas adotadas no tratamento convencional envolvem a elevação da cabeceira do leito a 30 graus, o posicionamento centrado da cabeça, a hipocapnia otimizada, o perfeito equilíbrio hidroeletrólítico e metabólico, a sedação, a terapia anticonvulsiva, a drenagem líquórica, o uso de barbitúricos, manitol e furosemida. As novas terapias que vêm sendo estudadas incluem, principalmente, o dexanabinol, as soluções salinas hipertônicas, a hipotermia moderada, a craniotomia descompressiva, a otimização da pressão de perfusão cerebral e a redução da pressão na microvasculatura cerebral (terapia de Lund).

Conclusões: O uso de novas terapias para o controle eficaz da hipertensão endocraniana, particularmente em casos refratários ao tratamento usual, representam um cenário promissor na abordagem destes quadros.

J Pediatr (Rio J) 2003;79(Supl.2):S139-S148: Hipertensão intracraniana, diagnóstico, terapia.

Abstract

Objective: The main concepts involved in the therapeutic management of intracranial hypertension are revisited, including pathophysiology, monitoring, the traditional approach, and also the presentation of recently proposed therapies.

Source of data: The main medical literature data bases (especially Medline and Lilacs) were searched for articles published in the last 10 years, and traditional text books and dissertations focusing the subject were consulted.

Summary of the findings: Intracranial hypertension may be associated with several cerebral neurologic lesions from traumatic, infectious or metabolic origin, and in severe cases may represent an important factor for morbidity and mortality. Increases in intracranial pressure interfere with cerebral blood flow; in order to maintain an adequate cerebral perfusion pressure, it is necessary to both reduce and control intracranial hypertension and combat low blood pressure from the very beginning of treatment. Adequate monitoring is essential, and the main points addressed in conventional management include elevation of the head of bed to 30° C, central positioning of the head, optimization of hypocapnia, perfect metabolic and hydro-electrolyte balance, sedation, anticonvulsive therapy, liquor drainage, and the use of barbiturics, mannitol and furosemide. New therapies currently under investigation include the use of dexanabinol, hypertonic saline solutions, moderate hypothermia, decompressive craniectomy, optimization of cerebral perfusion pressure, and reduction in cerebral microvasculature pressure (Lund therapy).

Conclusions: The use of new therapies to effectively control intracranial hypertension, especially in cases that are refractory to the usual treatment, represent a promising scenario in the management of this problem.

J Pediatr (Rio J) 2003;79(Supl.2):S139-S148: Intracranial hypertension, diagnosis, therapy.

1. Professor adjunto, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da UFRJ. Especialista em Medicina Intensiva pela SBP/AMIB. Vice-presidente da Sociedade de Terapia Intensiva do Estado do Rio de Janeiro (SOTIERJ). Membro do Comitê de Emergência e Tratamento Intensivo da SOPERJ. Coordenador Médico da UTIP do Hospital Copa D'Or, Rio de Janeiro, RJ.

2. Professor assistente, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da UES. Especialista em Medicina Intensiva pela SBP/AMIB. Coordenador da Área Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Estácio de Sá.

Diversas lesões neurológicas cerebrais, sejam de origem traumática, infecciosa, metabólica ou hipóxica podem ter como consequência o aumento da pressão intracraniana (PIC). Nesta situação, o organismo é capaz, dentro de certos limites, de promover adaptações fisiológicas que podem compensar o aumento da PIC. No entanto, quando o quadro é suficientemente grave e estes mecanismos não

são efetivos ou estão comprometidos, é fundamental uma abordagem terapêutica precisa, visando a reduzir a elevada morbimortalidade associada a esses quadros. Nos últimos anos, novas terapias vieram se juntar ao tratamento convencional da hipertensão endocraniana, e a revisão desses conceitos é o objetivo principal deste artigo.

A pressão intracraniana varia de modo exponencial em função do volume do conteúdo do crânio, o qual é composto por um somatório dos volumes dos compartimentos do encéfalo (80%), sangue (10%), liquor (10%) e, eventualmente, de outros constituintes com efeito de massa (Tabela 1). Diversas patologias podem causar hipertensão endocraniana através do aumento do volume destes compartimentos (Tabela 2). Em lactentes, a presença de fontanelas e suturas cranianas ainda abertas permite maior tolerância aos aumentos da PIC, mas em crianças com as fontanelas já fechadas, sem capacidade de expansão da caixa craniana, pequenas variações no volume de um compartimento devem ser balanceadas por acomodações no volume dos outros setores. No entanto, grandes variações não podem ser compensadas e resultarão, certamente, em aumento da pressão intracraniana. Por sua vez, o aumento da PIC constitui-se em um limitante importante à perfusão cerebral e poderá resultar em redução significativa do fluxo sanguíneo cerebral. Como será visto mais adiante, diversas medidas terapêuticas estão apoiadas na compreensão destes efeitos. Os níveis normais da PIC de acordo com a faixa etária e a sua variação máxima aceitável são apresentados na Tabela 3, e os níveis minimamente aceitáveis para a pressão de perfusão cerebral (PPC) são mostrados na Tabela 4.

Tabela 1 - Volume total do conteúdo craniano em casos de trauma

Volume do encéfalo

(80% do volume intracraniano – 75 a 85% de água)

Aumenta com o edema. Tipos de edema:

- vasogênico (comum ao redor de tumores, incomum no trauma)
- citotóxico (comum no trauma, secundário à lesão celular)
- intersticial (devido ao aumento da pressão hidrostática líquórica)

Volume de sangue

(a auto-regulação mantém o FSC relativamente constante)

A constância do FSC depende da:

- pressão de perfusão cerebral
- demanda metabólica cerebral
- PCO₂ (pH)
- PO₂

Volume do liquor

(reabsorção bloqueada por inflamação, edema ou efeito de massa)

Volume de outros constituintes

(geralmente hematomas)

Tabela 2 - Causas de hipertensão endocraniana

Aumento do volume tecidual cerebral

- Edema generalizado (trauma, toxinas, distúrbios metabólicos, hipóxia, infecções)
- Edema focal (trauma localizado, edema perilesional)

Aumento do volume sanguíneo cerebral

- Obstrução ao retorno venoso (trombose, postura inadequada da cabeça)
- Hipercapnia, hipóxia
- Hipertensão arterial
- Falha na auto-regulação (trauma, tumor, isquemia, hipertensão, hipotensão)
- Anestésicos (halotano)
- Hiperemia (*swelling*)

Disfunção na dinâmica do liquor

- Hidrocefalia comunicante, obstrução da circulação líquórica fora do sistema ventricular
- Obstrução da circulação líquórica dentro do sistema ventricular
- Anomalias do plexo coróide
- Redução na absorção de liquor (pseudotumor cerebral)

Efeito de massa

- Abscesso
- Tumor
- Hemorragia

Tabela 3 - Valores normais da pressão intracraniana (PIC) de acordo com a faixa etária e definição de hipertensão intracraniana

Faixa etária	PIC (mmHg)
Recém-nascidos e lactentes	Até 5
Crianças	6 – 15
Adolescentes e adultos	< 15

Hipertensão intracraniana significativa:

20 – 24 mmHg por 30 minutos

25 – 29 mmHg por 10 minutos

> 30 mmHg por 1 minuto

Hipertensão leve: 15 – 25 mmHg

Hipertensão moderada: 25 – 40 mmHg

Hipertensão grave: > 40 mmHg

Tabela 4 - Níveis minimamente aceitáveis da pressão de perfusão cerebral (PPC) de acordo com a faixa etária

Faixa etária	PPC mínima (mmHg)
Recém-nascidos e lactentes	30 – 40
Crianças	50 – 60
Adolescentes e adultos	60 – 70

Monitorização

A adequada monitorização do paciente com hipertensão endocraniana permite uma contínua avaliação e manutenção dos sinais vitais, com particular atenção ao desenvolvimento de hipotensão, hipóxia, edema cerebral, hemorragias, herniações e alterações da hemodinâmica e do hemometabolismo cerebrais. Recomenda-se: (1) monitorização básica: ECG, oximetria de pulso, pressão arterial não invasiva, pressão venosa central (PVC), temperatura e débito urinário e, idealmente, pressão arterial invasiva, capnografia e pressão capilar pulmonar; (2) monitorização metabólica: gasometria e eletrólitos séricos, glicemia, osmolaridade sérica e densidade urinária; e, particularmente nos casos de hipertensão endocraniana decorrente de trauma (3) monitorização cerebral: pressão intracraniana, pressão de perfusão cerebral, oximetria de bulbo da jugular (SvjO₂), extração cerebral de oxigênio (ECerO₂) e, muitas vezes, EEG contínuo.

Abordagem tradicional

A prioridade máxima deve ser sempre a identificação e correção de condições ameaçadoras da vida, antes de se prosseguir com o restante da investigação neurológica, deste modo, prevenindo-se também lesões cerebrais secundárias. A esta avaliação inicial dá-se o nome de *primeira avaliação*. A seguir, com o paciente já estabilizado, pode-se passar à *segunda avaliação*, que tem por finalidade uma investigação completa, com o objetivo de identificar todas as lesões possíveis e direcionar o tratamento.

Primeira avaliação

A primeira avaliação e os esforços de ressuscitação iniciais devem ocorrer simultaneamente, em geral, nos primeiros 5 a 10 minutos. Os sinais vitais devem ser continuamente reavaliados a cada 5 minutos, durante a primeira avaliação, e de 15/15 minutos a seguir, até a completa estabilização do quadro, tendo-se sempre em mente, desde o início, a importância de evitarem-se manobras que possam aumentar a pressão intracraniana. Esta primeira fase pode ser resumida pelo algoritmo apresentado na Tabela 5.

Segunda avaliação

Nesta fase, já com o paciente com as funções vitais estabilizadas, deve-se realizar um exame físico minucioso, colher uma história o mais completa possível, colher os exames laboratoriais iniciais e solicitar os exames de imagem pertinentes (tomografia computadorizada, ressonância nuclear magnética, doppler transcraniano) para avaliar-se a abrangência das lesões, decidindo-se, a seguir, a necessidade de correções cirúrgicas imediatas, ou a continuidade do tratamento na UTI.

Tabela 5 - Atendimento inicial de pacientes com quadros neurológicos

P – Pescoço	Considerar possibilidade de trauma cervical Não manipular o pescoço antes de afastar trauma nos casos suspeitos
A – Vias aéreas	Proteger vias aéreas Intubar se escala de coma de Glasgow for < 9
B – Ventilação	Evitar hipoxemia Manter PaCO ₂ normal
C – Circulação	Evitar e tratar hipotensão agressivamente
D – Drogas	Considerar intoxicação exógena Avaliar antídotos disponíveis
E – Epilepsia	História e fatores de risco para convulsões Sinais: mordedura da língua, escoriações
F – Febre	Sinais de infecção do SNC: meningismo, rash, petéquias
G - Glasgow	Escala de coma de Glasgow
H – Herniação	Verificar sinais de herniação. Se presentes: <ul style="list-style-type: none"> – hiperventilação com ambu: manter PaCO₂ entre 25-30 mmHg – manitol 1 g/kg – dexametasona Medidas cirúrgicas específicas: <ul style="list-style-type: none"> – drenagem de hematomas – craniotomia descompressiva – derivação ventricular
I - Investigação	Diagnóstico diferencial: buscar a causa para o quadro o mais rapidamente possível

Controle da pressão intracraniana

Os pacientes com hipertensão endocraniana grave apresentam elevado risco de desenvolver síndromes herniativas potencialmente fatais, que precisam ser reconhecidas rapidamente, e necessitam de esforços imediatos para reduzir a PIC e mantê-la em níveis aceitáveis. Não se conhece precisamente estes “níveis aceitáveis”, sobretudo em crianças, mas acredita-se que níveis de 20 a 25 mmHg devem ser considerados como o limite superior, acima do qual medidas adicionais de redução da PIC devem ser implementadas¹.

Durante muito tempo, o controle exclusivo da PIC foi considerado a base sobre a qual deveria se assentar todo o manejo clínico dos pacientes com hipertensão endocraniana. No entanto, nos últimos anos vem-se dando ênfase a outros parâmetros importantes, particularmente a manutenção de uma pressão de perfusão cerebral otimizada² e a atenção à hemodinâmica e ao metabolismo cerebral³. De todo modo, a manutenção da PIC em níveis seguros, a garantia de uma PPC minimamente adequada e o respeito a parâmetros básicos da hemodinâmica e metabolismo cere-

brais norteiam a maioria dos protocolos. Os pontos principais a serem seguidos são apresentados a seguir.

Postura no leito

Manter a cabeça em posição neutra (sem lateralizações), com a cabeceira do leito elevada a 30 graus, de modo a facilitar a drenagem venosa através das veias jugulares, minimizando assim a influência sobre a PIC. Elevações acima de 30 graus podem, para um mesmo nível de PAM, terminar por reduzir a PPC⁴.

Ventilação mecânica

Deve-se procurar manter uma oxigenação adequada ($\text{SaO}_2 > 95\%$), podendo-se utilizar PEEP entre 3 e 5 cmH_2O , sem que isso contribua para aumento significativo da PIC. Os estados anêmicos devem ser corrigidos através da transfusão de concentrado de hemácias, mantendo-se a hemoglobina em torno de 10 g/dl, pois níveis mais elevados aumentam exponencialmente a viscosidade sanguínea e diminuem o FSC. A PaCO_2 deve ser mantida entre 30 e 40 mmHg, sendo de grande utilidade o uso da capnografia para melhor controle dos níveis da PCO_2 .

A hiperventilação empírica deve ser evitada, principalmente nos casos de TCE, nos primeiros 5 dias e, particularmente, nas primeiras 24 horas. Os estudos de FSC e de metabolismo cerebral (AVdO_2 , SvjO_2 , ECerO_2) em pacientes vítimas de TCE grave têm demonstrado uma redução significativa do fluxo logo nas primeiras horas após o trauma, com valores aproximando-se dos associados à isquemia. O uso de hiperventilação neste cenário só iria agravar ainda mais as lesões isquêmicas, e pelo menos um estudo clínico randomizado demonstrou piora no prognóstico dos pacientes submetidos à hiperventilação profilática¹. A hiperventilação empírica só tem lugar diante de sinais clínicos de herniação cerebral (anisocoria ou midríase súbitas), quando realizada manualmente através do uso de uma bolsa de ventilação pode reduzir rapidamente a PIC e impedir uma herniação. Por outro lado, a hiperventilação otimizada pode ser utilizada quando se observa um desacoplamento entre a oferta e o consumo cerebral de oxigênio, caracterizando os estados de hiperemia ou “perfusão de luxo”, onde o FSC encontra-se anormalmente elevado em relação à demanda metabólica cerebral. Estes estados podem ser detectados pela medida da saturação de oxigênio no sangue do bulbo da jugular ($\text{SvjO}_2 > 75\%$), e pelo cálculo da extração cerebral de oxigênio ($\text{ECerO}_2 < 24\%$)⁵.

Enquanto houver sinais ou risco de hipertensão intracraniana, as aspirações do tubo traqueal devem ser precedidas (30 segundos antes) da administração endovenosa de lidocaína a 1% (1 mg/kg), de modo a suprimir-se o reflexo da tosse, que pode causar aumento significativo da PIC, podendo-se utilizar também sedação suplementar com um barbitúrico de ação curta, como o tiopental (3-5 mg/kg/dose) ou um bloqueador neuromuscular não despolarizante (vecurônio ou rocurônio), desde que o paciente esteja adequadamente sedado e sob analgesia.

Equilíbrio hemodinâmico, hidroeletrólítico e metabólico

Já foi devidamente ressaltada a importância de se instituir a ressuscitação volumétrica e o combate ao choque de modo a se evitar lesões secundárias por hipotensão e hipóxia. A monitorização da PVC nestes pacientes permite a detecção precoce de estados de hipovolemia, antes mesmo de alterações na PAM, possibilitando correção e controle adequados. Por outro lado, a monitorização invasiva da PAM permite identificar de imediato episódios hipotensivos. A hipotensão, em qualquer fase do tratamento, tem sido considerada como um dos principais fatores que efetivamente influenciam no prognóstico, agravando-o. Estudos têm demonstrado que o registro de um único episódio de hipotensão está associado com o dobro da mortalidade e um significativo aumento da morbidade no trauma de crânio grave⁶. Durante a fase de manutenção, portanto, deve-se estar igualmente atento a qualquer sinal de instabilidade hemodinâmica, particularmente em episódios de hipotensão, que devem ser corrigidos de modo agressivo com etapas de 20 ml/kg de soro fisiológico em 10 a 20 minutos ou soluções de albumina a 5% em soro fisiológico, objetivando-se a normalização da PA, melhora da perfusão periférica e o restabelecimento da diurese. Poucos estudos têm demonstrado que o uso de soluções hipertônicas (NaCl a 3%) seja superior à utilização de soro fisiológico para a ressuscitação volumétrica. Nesses estudos, os pacientes que receberam soluções hipertônicas tiveram melhor resposta pressórica, menor necessidade de volume, necessitaram de menos intervenções para controle da PIC, tiveram menos complicações e melhor prognóstico^{7,8}. Se não houver resposta à expansão de volume, está indicado o uso de dopamina (5-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), podendo-se associar a dobutamina (5-15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), se houver sinais ecocardiográficos de disfunção ventricular. Casos de hipotensão refratária devem ser abordados com vasopressores, como a noradrenalina (0,05-1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) ou a fenilefrina (0,1-0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), devendo-se monitorizar a PA média e a PIC, de modo a manter a PPC dentro dos níveis minimamente aceitáveis. Nestas situações, a instalação de um cateter de artéria pulmonar poderá ajudar muito no controle hemodinâmico e na orientação do tratamento mais adequado.

A hipertensão, por outro lado, normalmente é considerada uma resposta ao aumento da pressão intracraniana e, portanto, essencial à manutenção da PPC. Não deve ser corrigida, enquanto sua causa não estiver completamente esclarecida, mas se for decidido pela sua correção, deve-se utilizar bloqueadores de canais de cálcio ou beta-bloqueadores em vez de vasodilatadores (como o nitroprussiato de sódio), de modo a evitar-se hipotensão arterial súbita e vasodilatação cerebral (aumento da PIC), o que acarretaria uma redução drástica da PPC⁹.

A hidratação de manutenção deve contemplar uma certa restrição hídrica (geralmente 2/3 das necessidades diárias), procurando-se manter um débito urinário $> 1 \text{ ml}/\text{kg}/\text{hora}$. Nas primeiras 24 a 72 horas utiliza-se soro fisiológico com

40 mEq/l de KCl, evitando-se, assim, soluções hipotônicas. Deve-se monitorizar a glicemia, os eletrólitos e a osmolaridade sérica pelo menos de 6/6 horas, procurando-se manter níveis normais de glicose (80-120 mg/dl), se necessário, através da infusão paralela de solução de glicose a 50%, iniciando-se com 0,5 ml/kg/hora (TIG de 4 mg/kg/min)¹⁰. A glicose é um substrato essencial ao metabolismo cerebral, devendo-se evitar a hipoglicemia, no entanto o seu excesso, em condições de anaerobiose, como pode ocorrer em certas áreas encefálicas mal perfundidas, pode originar níveis elevados de lactato, contribuindo para o agravamento da lesão neuronal. O sódio sérico deve ser mantido entre 140 e 150 mEq/L. Em caso $Na < 140$ mEq/L, corrigir com solução de NaCl a 3%, 3 ml/kg em 1 hora e, a seguir, 0,5 ml/kg/hora, até os níveis retornarem à faixa desejada.

Sedação, analgesia e bloqueio neuromuscular

A manutenção do paciente devidamente sedado e sob analgesia efetiva permite maior tolerância aos procedimentos de enfermagem, diminui a agitação psicomotora e o aumento da atividade muscular, que podem, em última análise, contribuir para o aumento da PIC. Além disso, seu uso contribui para a redução do consumo metabólico cerebral de oxigênio. Normalmente, se utiliza uma infusão contínua de um benzodiazepínico (midazolam 0,05 – 0,3 mg/kg/hora) associada a um analgésico efetivo (fentanil 0,5 – 2 µg/kg/hora). Recentemente, um estudo demonstrou similaridade de efeitos, utilizando-se uma infusão contínua de midazolam (0,05 – 0,15 mg/kg/hora) e cetamina (3,5 – 6,5 mg/kg/hora), sem que houvesse comprometimento da PIC ou da PPC¹¹. A preocupação com o mascaramento do quadro neurológico não justifica deixar o paciente sem sedação e analgesia adequadas, principalmente se for possível efetuar a avaliação neurológica através de outros parâmetros, como a monitorização da PIC, PPC, SvO₂, ECerO₂ e TC de controle. Uma alternativa para a sedação que poderia facilitar a avaliação neurológica clínica seria a utilização de agentes de meia-vida ultracurta, como o propofol, que tem sido utilizado em terapia intensiva de adultos, mas cuja indicação como agente para sedação contínua em pediatria ainda não está liberada.

Nos casos que cursam com hipertensão intracraniana grave, pode-se decidir ainda pela utilização de bloqueadores neuromusculares. Neste caso, estão indicados os não despolarizantes, de preferência os com menor ação hemodinâmica, como o vecurônio (ataque 0,06 a 0,08 mg/kg, manutenção 0,02 a 0,03 mg/kg/hora) ou atracúrio (ataque 0,3 a 0,5 mg/kg, manutenção 0,2 a 1 mg/kg/hora), embora outros agentes possam ser utilizados, como o pancurônio (ataque 0,06 a 0,08 mg/kg, manutenção 0,02 a 0,03 mg/kg/hora). Quando da utilização de bloqueadores neuromusculares, deve-se monitorizar o EEG, para se afastar estados convulsivos, assim como sempre que possível monitorar o seu uso através de um estimulador de nervos periféricos.

Controle e prevenção de episódios convulsivos

A ocorrência de convulsões pode influenciar negativamente o prognóstico, face ao aumento ainda maior da pressão intracraniana, aumento da demanda metabólica cerebral, hipóxia e hipoventilação associadas. Por este motivo, recomenda-se o uso profilático de difenil-hidantoina ou carbamazepina até estabilização do quadro, principalmente nos casos de TCE, não se recomendando sua utilização além da primeira semana¹². Na vigência de um episódio convulsivo, deve-se proceder de maneira usual, através do uso de um benzodiazepínico de ação rápida, como o diazepam (0,2-0,3 mg/kg/dose), seguido de terapêutica de manutenção, pelo menos inicialmente com difenil-hidantoina. Nunca é demais ressaltar a necessidade de realização de um EEG em todos os pacientes em uso de bloqueadores neuromusculares.

Tratamento específico da hipertensão intracraniana

A hipertensão intracraniana significativa (PIC > 20-24 mmHg por 30 minutos; 25-29 mmHg por 10 minutos ou > 30 mmHg por 1 minuto) pode ser abordada através de diversas medidas, sumarizadas a seguir.

1. **Hiperventilação:** conforme já mencionado, a hiperventilação poderá ser utilizada para redução rápida da pressão intracraniana se houver sinais clínicos de herniação ou PIC > 40 mmHg, uma vez que os vasos encefálicos respondem rapidamente com vasoconstrição à hipocapnia, determinando uma redução imediata do volume de sangue cerebral e, portanto, da PIC. O procedimento deve ser realizado através de ventilação manual com bolsa, por não mais do que 2 minutos.
2. **Manitol e furosemida:** há dois estudos classe I, um estudo classe II e numerosos estudos classe III suportando o uso do manitol no controle da hipertensão intracraniana¹³. A dose a ser empregada é de 0,25-0,5 g/kg (1,25-2,5 ml/kg da solução a 20%) devendo ser administrado não de modo continuado, mas somente na presença de hipertensão intracraniana significativa, evitando-se mais que três doses diárias, face ao risco de acúmulo cerebral, potencializando, desta forma, o edema. Outra precaução importante é evitar a hipovolemia e a osmolaridade sérica > 320 mOsm/L, lembrando-se, ainda, que a sua excreção urinária interfere com a avaliação da densidade urinária. A furosemida também é eficaz na redução da PIC, e sua ação deve-se à redução da produção de liquor e à excreção preferencial de água em relação aos solutos no túbulo distal do rim. É mais útil quando utilizada em conjunto com o manitol, particularmente quando é administrada 15 minutos após, na dose de 1 mg/kg. Na presença de PIC elevada com hipotensão arterial, o uso de diuréticos pode agravar a hipotensão. Neste caso, para a manutenção da PPC, deve-se corrigir a hipotensão da maneira já referida, evitando-se o uso de diuréticos.

3. *Drenagem líquórica*: se o paciente estiver usando um cateter ventricular para monitorização da PIC, este pode ser usado para a drenagem de liquor, devendo-se abrir o sistema por 1 minuto. Drenagem contínua pode ser realizada após avaliação do neurocirurgião.
4. *Descartar lesões de massa*: particularmente em casos de TCE, se não houver controle da PIC, assim que possível o paciente deve ser submetido a uma TC controle para descartarem-se lesões com efeitos de massa, pois podem ocorrer efusões e novas hemorragias no decorrer da evolução do caso.
5. *Barbitúricos*: o uso de barbitúricos em altas doses é eficaz na redução da PIC e tem sido demonstrado que sua utilização é capaz de reduzir a mortalidade em casos de hipertensão intracraniana refratária a todas as medidas convencionais¹⁴. O seu uso profilático, entretanto, não está indicado. Seus efeitos benéficos decorrem de diversos mecanismos, como alteração no tônus vascular, inibição da peroxidação lipídica, inibição da formação de radicais livres do oxigênio e supressão do metabolismo cerebral. O objetivo do tratamento com barbitúricos em altas doses é atingir-se um estágio eletroencefalográfico conhecido como “supressão de surtos” (*burst suppression*), o que demanda a utilização de EEG para controle. Os principais efeitos colaterais são a hipotensão e a toxicidade cardiovascular. Trata-se, portanto, de terapêutica que requer máximos cuidados de monitorização, face aos riscos de instabilidade hemodinâmica e hipóxia cerebral oligoêmica ($SvO_2 < 55\%$, $ECerO_2 > 42\%$). Normalmente, o barbitúrico utilizado é o pentobarbital (não disponível no Brasil), na dose de ataque de 10-15 mg/kg em 1-2 horas, seguindo-se dose de manutenção de 1 mg/kg/hora, que pode ser aumentada para 2 a 3 mg/kg/hora, até se obter o padrão de supressão de surtos no EEG. Uma alternativa em nosso meio seria a utilização do tiopental, na dose de ataque de 4-6 mg/kg, com manutenção de 1-5 mg/kg/hora.
6. *Aumento da pressão arterial média*: visando manter-se uma PPC adequada, pode-se utilizar, em conjunto com as medidas redutoras da PIC, uma estratégia de aumento da PAM, através de (a) manutenção da normovolemia, se necessário infundindo volume; (b) uso de dopamina 5-15 µg/kg/min, especialmente na vigência da utilização de barbitúricos; (c) uso de vasopressores, como a noradrenalina (0,05-1 µg/kg/min) e a fenilefrina (0,1-0,5 µg/kg/min).
7. *Corticóides*: inúmeras evidências indicam que os corticóides não diminuem a PIC, nem melhoram o prognóstico, pelo menos em pacientes com TCE grave, portanto o seu uso não está indicado com esses propósitos¹⁵.

Novas terapias

Como a hipertensão endocraniana resulta, em última análise, da interação de diversos mecanismos fisiopatológicos que atuam por isquemia, cascatas neurotóxicas, edema ou inflamação, várias medidas terapêuticas voltadas para o

controle destes eventos vêm sendo estudadas em ensaios clínicos. Veremos a seguir as principais novidades nessa área.

Dexanabinol

O dexanabinol é um composto sintético, canabinóide, não-psicotrópico, que funciona como um antagonista não competitivo dos receptores NMDA (N-metil-D-aspartato)¹⁶. Tais receptores são responsáveis pela ação neuroexcitotóxica do glutamato, que encontra-se em concentrações elevadas no liquor nas encefalopatias hipoxicoisquêmicas e no trauma de crânio graves, sendo considerado um dos principais efetores das lesões neuronais nestes casos, através da invasão neuronal pelo sódio e cálcio, com consequente formação de edema, estresse oxidativo e degeneração celular¹⁷. O dexanabinol parece também funcionar como tampão para os radicais hidroxila e peróxidos, além de inibir a produção de fator de necrose tumoral (TNF)¹⁸. Os primeiros estudos de sua utilização em adultos com TCE e acidente vascular encefálico demonstram que sua ação pode ser benéfica nas primeiras 6 horas após o evento primário^{19,20}. Um estudo de fase I demonstrou que a dose de até 200 mg (para adultos) é segura²¹. Um estudo de fase II, em pacientes com TCE, testando segurança e eficácia nas doses de 48, 150 ou 200 mg, em dose única, mostrou redução no tempo em que a PIC esteve acima de 25 mmHg e a pressão arterial sistólica < 90 mmHg²². No momento, encontram-se em curso ensaios clínicos de fase III em pacientes com TCE. A observada redução da PIC e o efeito anti-hipotensor do dexanabinol, conjugados com sua ação antiexcitotóxica, antioxidante e antiinflamatórias tornam o uso desta droga particularmente promissor no controle destes múltiplos mecanismos que terminam por levar à hipertensão endocraniana.

Soluções salinas hipertônicas

O uso de soluções salinas hipertônicas no tratamento da hipertensão endocraniana baseia-se na hipótese de que a carga osmolar tecidual pode ser mais importante do que o aumento do volume sanguíneo cerebral e da permeabilidade da barreira hematoencefálica no desenvolvimento do edema cerebral. Além de suas propriedades osmóticas, as soluções hipertônicas possuem efeitos hemodinâmicos, vasorreguladores e imunomoduladores. Os efeitos hemodinâmicos correm por conta da expansão do volume intravascular e do aumento e manutenção da pressão arterial média²³; os efeitos vasorreguladores decorrem do aumento do diâmetro vascular pela expansão plasmática, diminuição do edema das células endoteliais e redução da resistência vascular secundária à liberação de óxido nítrico, enquanto os efeitos imunomoduladores estão associados à inibição da ativação de leucócitos²⁴. No entanto, o mais provável é que a ação benéfica das soluções salinas hipertônicas decorra principalmente de seu efeito osmótico sobre o tecido cerebral, contribuindo para a redução do edema e do conteúdo cerebral de água.

Os estudos com o uso de soluções salinas hipertônicas têm sido restritos aos casos em que a terapêutica convencional não conseguiu reduzir os níveis de hipertensão endocraniana para valores seguros. Os relatos mais recentes ainda não são consistentes. Shackford et al.²⁵, em ensaio clínico randomizado utilizando solução salina hipertônica *versus* Ringer lactato em adultos com TCE grave, não encontraram efeitos significativos. Por outro lado, em estudo semelhante em crianças, Simma et al., utilizando solução salina hipertônica a 1,7% nas primeiras 72h pós TCE, demonstraram uma relação inversa entre os níveis de sódio sérico e a PIC⁸. Estudos retrospectivos, tanto em adultos como em crianças, empregando soluções salinas hipertônicas a 3% em infusão contínua, demonstraram controle da PIC com níveis de sódio sérico entre 145 e 155 mEq/l²⁶⁻²⁸. Um estudo prospectivo, não controlado, utilizando solução salina hipertônica a 3% (514 mEq/l), com a infusão ajustada para atingir-se um nível de sódio sérico que mantivesse a PIC < 20 mmHg, foi usada por uma média de 7,6 dias em 10 crianças com TCE grave e hipertensão endocraniana não responsiva à terapia convencional. Os autores encontraram resultados efetivos no controle da PIC e na melhora da PPC, embora os níveis de sódio séricos atingidos tenham sido em média muito elevados (170,7 mEq/l), assim como a osmolaridade plasmática (364,8 mOsm/l), embora sem complicações associadas²⁹.

Os principais temores na utilização das soluções salinas hipertônicas ficam por conta do maior risco de hemorragia subaracnóidea, lesões renais, mielinólise pontina (pelo aumento súbito nos níveis de sódio, à semelhança do que ocorre na correção da hiponatremia) e efeito rebote, uma vez interrompida a infusão. Aguardam-se, portanto, ensaios clínicos randomizados que possam avaliar não apenas a eficácia e segurança do uso da hipernatremia como forma de controle do edema cerebral e da hipertensão endocraniana, como seu efeito comparativo com o uso do manitol.

Hipotermia moderada

A hipertermia está associada ao aumento do consumo de oxigênio cerebral e deve ser combatida. Por outro lado, a hipotermia moderada (32 a 34°C) tem sido associada a efeitos benéficos e melhor prognóstico em alguns trabalhos em humanos adultos e animais de laboratório. Esses estudos têm demonstrado que a hipotermia moderada diminui os níveis de aminoácidos excitatórios, reduz o consumo de agentes antioxidantes endógenos, diminui a peroxidação lipídica e tem atividade antiinflamatória demonstrada pela redução dos níveis líquidos de interleucina-1-beta e dos níveis plasmáticos de interleucina-6 e de prostanóides³⁰⁻³².

Três ensaios clínicos randomizados foram até agora concluídos em adultos vítimas de TCE, com resultados conflitantes. Dois deles estudaram pequenas séries de pacientes: Clifton et al. estudaram 46 pacientes, comparando normotermia com hipotermia moderada iniciada nas primeiras 6 horas após TCE e mantida por 48 h, não encontrando diferenças entre os grupos³³; Marion et al. estudaram 87

pacientes encontrando melhora na escala de prognóstico de Glasgow no sub-grupo de pacientes com Glasgow inicial de 5 a 7, mas nenhuma diferença no subgrupo com Glasgow entre 3 e 4³⁰. Por outro lado, um estudo multicêntrico (11 centros), envolvendo 392 pacientes com Glasgow inicial entre 3 e 7, arrolados nas primeiras 48 h pós-trauma, não apenas não encontrou diferenças significativas entre os grupos, como também concluiu que complicações como sangramento, sepse e pneumonia foram mais frequentes no grupo submetido à hipotermia³⁴. No entanto, esse estudo tem sido criticado porque a temperatura adequada não foi atingida antes de $8,4 \pm 3$ h após o trauma, além do grupo de estudo ter recebido um aporte de volume significativamente maior do que o grupo controle. Entretanto, dois ensaios clínicos recentes estudando o uso de hipotermia moderada em pacientes adultos pós-parada cardiorrespiratória demonstraram resultados positivos^{35,36}.

A hipotermia moderada, portanto, quando utilizada, deve ser iniciada nas primeiras 6 horas após a admissão em pacientes que apresentam flacidez ou posturas em decorticação ou descerebração. Nesses casos, o paciente deve estar em ventilação mecânica, sedado e curarizado, e a temperatura mantida em torno de 33 graus (usar colchão térmico para resfriamento) por 24 a 36 horas somente, promovendo-se o reaquecimento gradual no ritmo de 1 grau a cada três horas até 37 graus.

Craniotomia descompressiva

Usada tradicionalmente como último recurso no controle da hipertensão intracraniana refratária, estudos recentes têm demonstrado que a craniotomia descompressiva é eficaz em reduzir a PIC, embora haja relatos de hemorragias e exacerbação do edema cerebral após sua utilização. A maioria dos estudos até agora realizados envolveu crianças, e os resultados relatados foram favoráveis^{37,38}. Um estudo retrospectivo de 49 pacientes, no entanto, não foi capaz de demonstrar vantagens³⁹. O único estudo prospectivo, randomizado, comparando a craniotomia descompressiva precoce com o tratamento tradicional foi realizado por Taylor et al., que adotou o procedimento como medida precoce de controle da PIC nas primeiras 12 horas pós-trauma, em um grupo de crianças, obtendo como resultado não só uma redução da PIC muito próxima da significância estatística ($p=0,057$) nas primeiras 48 horas pós-craniotomia, como um melhor prognóstico aos 6 meses de evolução ($p=0,046$) em relação ao grupo controle. O estudo envolveu um grupo pequeno de pacientes (13 casos e 14 controles) e a análise do prognóstico foi feita através de entrevista telefônica, mas de um modo geral, os resultados são promissores¹⁰.

Otimização da pressão de perfusão cerebral

Esta conduta, baseada na otimização da PPC, tem sido defendida por alguns autores e baseia-se em um conceito

fisiológico denominado de cascata vasodilatadora. De acordo com essa hipótese, uma redução na PPC – quer por redução na PAM, quer por aumento na PIC ou por ambas – estimula os vasos cerebrais a se dilatarem na tentativa de manter o FSC, o que ocasiona um aumento do fluxo sanguíneo e do volume cerebral, adicionalmente reduzindo a PPC pelo aumento da PIC, o que leva a um círculo vicioso. Um aumento da PAM, nestas circunstâncias, seria capaz de romper este círculo e reduzir a PIC. Por conta destes estudos, tem-se recomendado, além das tentativas de redução da PIC, a utilização de medidas de aumento da pressão arterial, otimizando-se a PPC, com alguns resultados já publicados².

Redução da pressão na microvasculatura cerebral (terapia de Lund)

Outra abordagem também proposta na literatura para o controle da hipertensão endocraniana em casos de trauma de crânio tem sido o protocolo ou terapia de Lund, desenvolvida na Universidade de Lund, Suécia, que enfatiza a importância da redução das pressões na microvasculatura cerebral, visando a minimizar a formação de edema. Os principais objetivos desta abordagem são: (1) manter normal a pressão coloidosmótica, através da infusão de albumina e concentrado de hemácias; (2) reduzir a pressão capilar hidrostática pela redução da pressão arterial sistêmica, através do uso de metoprolol e clonidina; (3) reduzir o volume sanguíneo cerebral através da vasoconstrição dos

vasos de resistência pré-capilar, conseguida pelo uso de baixas doses de tiopental e dihidroergotamina. Terapêuticas que favoreçam o aumento da filtração transcápicar devem ser evitadas, tais como a drenagem líquórica, barbitúricos em altas doses, diuréticos osmóticos e otimização da PPC. A craniotomia descompressiva, que também pode aumentar a formação de edema, é reservada como última instância. Este protocolo, muito diferente da abordagem tradicional empregada na maioria dos centros, tem sido utilizado há vários anos naquela universidade, com resultados promissores já publicados⁴⁰, denotando claramente a necessidade de novos estudos comparando as principais condutas hoje em voga. Na Tabela 6, encontra-se um quadro comparativo entre as diversas abordagens citadas.

Outras tentativas

Outras tentativas de redução da hipertensão endocraniana refratária têm sido descritas na literatura em relatos isolados. Münch et al. relataram experiência favorável em 23 pacientes adultos com o uso de drenagem líquórica contínua através de um cateter colocado na região lombar, até que a PIC fosse controlada, desde que o exame tomográfico revelasse cisternas basais visíveis, de modo a minimizar o risco de herniação transtentorial ou tonsilar⁴¹. Förderreuther e Straube descreveram sucesso com o uso de indometacina venosa, na dose de 50 mg, em 7 pacientes adultos com hipertensão endocraniana refratária⁴².

Tabela 6 - Diferenças entre os diversos protocolos propostos para o tratamento da hipertensão endocraniana no traumatismo de crânio grave

	Abordagem tradicional	Ênfase na manutenção da PPC	Terapia de Lund	Tratamento individualizado
Medidas gerais				
Posição da cabeça	Elevada a 15–30°	Posição plana	Posição plana	Qualquer posição que permita o melhor FSC e a melhor PIC
Sedação	Opiáceo + benzodiazepínico	Não	Tiopental em baixas doses	Opiáceo + benzodiazepínico
Tratamento da hipertensão arterial	Sim, labetalol	Não	Metoprolol + clonidina	Padrão de isquemia / hipoperfusão: não tratar Padrão de perfusão adequada: labetalol
Suporte nutricional	Sim, evitar hiperglicemia	Não	Sim, evitar hiperglicemia	Sim, evitar hiperglicemia

Tabela 6 - (continuação)

	Abordagem tradicional	Ênfase na manutenção da PPC	Terapia de Lund	Tratamento individualizado
Tratamento da hipertensão intracraniana				
Bloqueio neuromuscular	Sim	Sim	Não	Sim
Hiperventilação	Sim	Não	Não	Padrão de isquemia / hipoperfusão: não usar Perfusão adequada: pode ser usada
Drenagem liquórica	Sim	Sim	Não	Sim
Terapia osmótica	Sim	Sim	Não	Padrão de hipoperfusão/ edema: sim Padrão de hiperemia / engurgitamento vascular: não
Coma barbitúrico	Sim	Não	Não	Padrão de hipoperfusão/ edema: não Padrão de hiperemia / engurgitamento vascular: sim
Manutenção da pressão de perfusão cerebral (PPC)				
Objetivos para a PPC	Não considerado, manter PIC < 20 mmHg e PA normal	> 70–80 mmHg (acima do limite inferior da auto-regulação)	> 50 (a que possibilitar perfusão adequada)	Padrão de hipoperfusão / isquemia: aumentar a PPC para melhorar o FSC, especialmente se a auto-regulação estiver comprometida Padrão de perfusão adequada: manter PPC normal

Referências bibliográficas

- Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Hyperventilation. *J Neurotrauma* 2000;17:513-20.
- Rosner MJ, Rosner SD, Johnson AH. Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results. *J Neurosurg* 1995; 83:949-62.
- Robertson CS, Cormio M. Cerebral metabolic management. *New Horiz* 1995;3:410-22.
- Feldman Z, Kanter MJ, Robertson CS, Contant CF, Hayes C, Sheinberg MA, et al. Effect of head elevation on intracranial pressure, cerebral perfusion, and cerebral blood flow in head injured patients. *J Neurosurg* 1992;76:207-11.
- Cruz J. Hemometabolismo cerebral: de medidas isoladas a medidas de monitorização terapêutica. *Arq Neuropsiquiatr* 1993;51:1-7.
- Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, Blunt BA, Baldwin N, Eisenberg HM, et al. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma* 1993;34:216-22.
- Fisher B, Thomas D, Peterson B. Hypertonic saline lowers raised intracranial pressure in children after head trauma. *J Neurosurg Anesthesiol* 1992;4:4-10.
- Simma B, Burger R, Falk M, Sacher P, Fanconi S. A prospective, randomized, and controlled study of fluid management in children with severe head injury: lactate Ringer’s solution versus hypertonic saline. *Crit Care Med* 1998;26:1265-70.
- Tietjen CS, Hurn PD, Ulatowski JA, Kirsch JR. Treatment modalities for hypertensive patients with intracranial pathology: option and risks. *Crit Care Med* 1996;24:311-22.
- Taylor A, Butt W, Rosenfeld J, Shann F, Ditchfield M, Lewis E, et al. A randomized trial of very early decompressive craniectomy in children with traumatic brain injury and sustained intracranial hypertension. *Childs Nerv Syst* 2001;17:154-62.
- Bourgoin A, Albanese J, Wereszczynski N, Charbit M, Vialet R, Martin C. Safety of sedation with ketamine in severe head injury patients: comparison with sufentanil. *Crit Care Med* 2003;31: 711-17.
- Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Role of antiseizure prophylaxis following head injury. *J Neurotrauma* 2000;17:549-53.
- Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Use of mannitol. *J Neurotrauma* 2000;17:521-5.
- Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Use of barbiturates in the control of intracranial hypertension. *J Neurotrauma* 2000;17:527-30.
- Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Role of steroids. *J Neurotrauma* 2000;17:531-35.

16. Mechoulam R, Feigenbaum JJ, Lander N, Segal M, Jarbe TU, Hiltunen AJ, et al. Enantiomeric cannabinoids: stereospecificity of psychotropic activity. *Experientia* 1988;44:762-4.
17. Choi DW. Ionic dependence of glutamate neurotoxicity. *J Neurosci* 1987;7:369-79.
18. Shohami E, Gallily R, Mechoulam R, Bass R, Ben-Hur T. Cytokine production in the brain following closed head injury: Dexanabinol (HU-211) is a novel TNF-alpha inhibitor and an effective neuroprotectant. *J Neuroimmunol* 1997;72:169-77.
19. Shohami E, Novikov M, Bass R. Long-term effect of HU-211, a novel non-competitive NMDA antagonist, on motor and memory functions after closed head injury in the rat. *Brain Res* 1995; 674:55-62.
20. Belayev L, Busto R, Zhao W, Ginsberg MD. HU-211, a novel noncompetitive N-methyl-D-aspartate antagonist, improves neurological deficit and reduces infarct volume after reversible focal cerebral ischemia in the rat. *Stroke* 1995;26:2313-19.
21. Brewster ME, Pop E, Foltz RL, Reuschel S, Griffith W, Amselem S, et al. Clinical pharmacokinetics of escalating i.v. doses of dexanabinol (HU-211), a neuroprotectant agent, in normal volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1997;35:361-5.
22. Knoller N, Levi L, Shoshan I, Reichenthal E, Razon N, et al. Dexanabinol (HU-211) in the treatment of severe closed head injury: A randomised, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Crit Care Med* 2002;30:548-54.
23. Holcroft JW, Vassar MJ, Turner JE, Derlet RW, Kramer GC. 3% NaCl and 7,5% NaCl/dextran 70 in the resuscitation of severely injured patients. *Ann Surg* 1987;206:279-88.
24. Hartl R, Medary MB, Ruge M, Arfors KE, Ghahremani F, Ghajar J. Hypertonic/hyperoncotic saline attenuates microcirculatory disturbances after traumatic brain injury. *J Trauma* 1997;42 Suppl 1:41-7.
25. Shackford SR, Bourguignon PR, Wald SL, Rogers FB, Osler TM, Clark DE. Hypertonic saline resuscitation of patients with head injury: A prospective, randomized clinical trial. *J Trauma* 1998;44:50-8.
26. Qureshi AI, Suarez JI, Bhardwaj A, Mirski M, Schnitzer MS, Hanley DF, et al. Use of hypertonic (3%) saline/acetate infusion in the treatment of cerebral edema: effect on intracranial pressure and lateral displacement of the brain. *Crit Care Med* 1998; 26:440-6.
27. Qureshi AI, Suarez JI, Castro A, Bhardwaj A. Use of hypertonic saline/acetate infusion in the treatment of cerebral edema in patients with head trauma: experience at a single center. *J Trauma* 1999;47:659-65.
28. Peterson B, Khanna S, Fisher B, Marshall L. Prolonged hypernatremia controls elevated intracranial pressure in head-injured pediatric patients. *Crit Care Med* 2000;28:1136-43.
29. Khanna S, Davis D, Peterson B, Fisher B, Tung H, O'Quigley J, et al. Use of hypertonic saline in the treatment of severe refractory posttraumatic intracranial hypertension in pediatric traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2000;28:1144-51.
30. Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF, Obrist WD, Kochanek PM, Palmer AM, et al. Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med* 1997;336:540-6.
31. Globus MY, Alonso O, Dietrich WD, Busto R, Ginsberg MD. Glutamate release and free radical production following brain injury: Effects of post-traumatic hypothermia. *J Neurochem* 1995;65:1704-11.
32. Aibiki M, Maekawa S, Ogura S, Kinoshita Y, Kawai N, Yokono S. Effect of moderate hypothermia on systemic and internal jugular plasma IL-6 levels after traumatic brain injury in humans. *J Neurotrauma* 1999;16:225-32.
33. Clifton GL, Allen S, Barrodale P, Plenger P, Berry J, Koch S, et al. A phase II study of moderate hypothermia in severe brain injury. *J Neurotrauma* 1993;10:263-71.
34. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, Levin HS, McCauley S, Smith KR Jr, et al. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* 2001;344:556-63.
35. Bernard SA, Gray TW, Buist MD, Jones BM, Silvester W, Gutteridge G, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med* 2002;346:557-63.
36. The Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group: Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med* 2002;346:549-56.
37. Polin RS, Shaffrey ME, Bogaev CA, Tisdale N, Gernanson T, Bocchicchio B, et al. Decompressive bifrontal craniectomy in the treatment of severe refractory posttraumatic cerebral edema. *Neurosurgery* 1997;41:84-92.
38. Guerra WK, Gaab MR, Dietz H, Mueller JU, Piek J, Fritsch MJ. Surgical decompression for traumatic brain swelling: Indications and results. *J Neurosurg* 1999;90:187-96.
39. Munch E, Horn P, Schurer L, Piepgras A, Paul T, Schmiedek P. Management of severe traumatic brain injury by decompressive craniectomy. *Neurosurgery* 2000;47(2):315-23.
40. Eker C, Asgeirsson B, Grande PO, Schalen W, Nordstrom CH. Improved outcome after severe head injury with a new therapy based on principles for brain volume regulation and preserved microcirculation. *Crit Care Med* 1998;26:1881-6.
41. Munch EC, Bauhuf C, Horn P, Roth HR, Schmiedek P, Vajkoczy P. Therapy of malignant intracranial hypertension by controlled lumbar cerebrospinal fluid drainage. *Crit Care Med* 2001;29: 976-81.
42. Förderreuther S, Straube A. Indomethacin reduces CSF pressure in intracranial hypertension. *Neurology* 2000;55:1043-5.

Endereço para correspondência:

Dr. Arnaldo Prata Barbosa
 Rua Siqueira Campos, 93 – sala 1004 – Copacabana
 CEP 22031-070 – Rio de Janeiro – RJ
 Tel.: (21) 2256.1894
 E-mail: arnaldoprata@ufrj.br