

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LEIRIA – ESCOLA SUPERIOR DE SAÚDE
7º CURSO DE MESTRADO EM ENFERMAGEM À PESSOA EM SITUAÇÃO CRÍTICA

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

Catarina Isabel Rodrigues Madeira

Leiria, novembro de 2021

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LEIRIA – ESCOLA SUPERIOR DE SAÚDE
7º CURSO DE MESTRADO EM ENFERMAGEM À PESSOA EM SITUAÇÃO CRÍTICA
ANO LETIVO 2019/2020
2º ANO – 2º SEMESTRE
RELATÓRIO DE ESTÁGIO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

Desenvolvimento de Competências em Enfermagem Médico- Cirúrgica na Área de Enfermagem à Pessoa em Situação Crítica

APRESENTADO AO INSTITUTO POLITÉCNICO DE LEIRIA PARA OBTENÇÃO DO GRAU
DE MESTRE EM ENFERMAGEM À PESSOA EM SITUAÇÃO CRÍTICA

Catarina Isabel Rodrigues Madeira – N°5180023

Orientadora: Professora Doutora Maria dos Anjos Dixe

Leiria, novembro de 2021

“Sucesso é o acúmulo de pequenos esforços, repetidos dia a dia.”

Robert Collier

AGRADECIMENTOS

Terminado este longo e árduo percurso académico, não posso deixar de agradecer a quem, de forma direta ou indireta, fez parte do culminar deste acontecimento e merece o meu reconhecimento e humilde gratidão.

À Professora Doutora Maria dos Anjos Dixe, pela disponibilidade, paciência e dedicação demonstrada para a cooperação na realização deste relatório.

Aos Professores Orientadores dos ensinios clínicos, em particular à Professora Carla Damásio, pelas constantes dicas e ferramentas facultadas, bem como aos Enfermeiros Supervisores que foram dinamizadores da minha aprendizagem e aquisição de competências.

À minha mãe, pelo empenho, sacrifício e esforço demonstrados para que, em tempos de árduo trabalho e pouco tempo livre, não me faltasse nada.

À minha Inês pelo apoio incondicional demonstrado e pelas palavras sempre encorajadoras! Bem sei que a ti te devo muito...

Aos amigos e amigas de sempre, em especial à Andreia Cordeiro que me desafiou a embarcar nesta aventura motivando-me constantemente e à Patrícia Domingos pela sua dedicação!

Aos meus colegas de curso, pela partilha de experiências dentro e fora da sala de aula.

Aos meus anjinhos da sorte, em especial ao meu pai, que decerto onde quer que esteja estará orgulhoso do caminho que tracei!

À restante família, amigos e colegas de serviço e/ou profissão, que de uma forma ou de outra contribuíram para chegar até aqui.

O meu enorme e sincero obrigada a todos!

LISTA DE ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS E SIGLAS

AE – Alimentação Entérica

AVC – Acidente Vascular Cerebral

BIS – Índice Bispectral

BO – Bloco Operatório

CHULC – Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central

CT – Centro de Trauma

CVC – Cateter Venoso Central

DGS – Direção-Geral da Saúde

DVE – Derivação Ventricular Externa

E1 – Estudo 1

E2 – Estudo 2

EAM – Enfarte Agudo do Miocárdio

EC – Ensino Clínico

EMC – Enfermagem Médico-Cirúrgica

GCL-PPCIRA – Grupo Coordenador Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e Resistências aos Antimicrobianos

GCS – *Glasgow Coma Scale*

HCIS – Health Care Information System

HDS – Hospital Distrital de Santarém

HIC – Hipertensão Intracraniana

HSJ – Hospital de São José

IACS – Infeções Associadas aos Cuidados de Saúde

JBI – Joanna Briggs Institute

LCR – Líquido Cefalorraquidiano

LRA – Lesão Renal Aguda

MeSH – *Medical Subject Headings*

mmol/L – Milimol por Litro

NIHSS – *National Institute of Health Stroke Scale*

OE – Ordem dos Enfermeiros

PAM – Pressão Arterial Média

PAV – Pneumonia Associada à Ventilação

PIC – Pressão Intracraniana

PPC – Pressão de Perfusão Cerebral

PSC – Pessoa em Situação Crítica

PSP – Polícia de Segurança Pública

PVC – Pressão Venosa Central

RASS – *Richmond Agitation-Sedation Scale*

RE – Relatório de Estágio

REPE – Regulamento do Exercício Profissional dos Enfermeiros

RSL – Revisão Sistemática da Literatura

SO – Sala de Observação

SSH – Solução Salina Hipertónica

SUMC – Serviço de Urgência Médico-Cirúrgica

SUP – Serviço de Urgência Polivalente

TCE – Traumatismo Cranioencefálico

TISS-28 – *Therapeutic Intervention Scoring System-28*

UCI – Unidade de Cuidados Intensivos

UCIP7 – Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente 7

UCIPNC – Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente e Neurocríticos

UUM – Unidade de Urgência Médica

VMI – Ventilação Mecânica Invasiva

VVAVC – Via Verde de Acidente Vascular Cerebral

VVC – Via Verde Coronária

VVS – Via Verde de Sépsis

VVT – Via Verde de Trauma

RESUMO

O presente relatório emerge no âmbito do Curso de Mestrado em Enfermagem à Pessoa em Situação Crítica da Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico de Leiria, cujo objetivo visa a obtenção do grau de Mestre em Enfermagem à Pessoa em Situação Crítica, encontrando-se dividido em 2 partes distintas.

A primeira parte evidencia a contextualização dos locais onde decorreram os ensinamentos clínicos, bem como a reflexão sobre as competências desenvolvidas ao longo dos mesmos, face ao que é emanado pela Ordem dos Enfermeiros como competências comuns do enfermeiro especialista e competências específicas do enfermeiro especialista na área da enfermagem à pessoa em situação crítica.

A especialização em enfermagem assume um papel preponderante nos dias de hoje em que, pelos avanços da ciência e da tecnologia, é imprescindível ao profissional de enfermagem uma atualização constante e proativa naquilo que são as melhores intervenções para o doente, resultando de cuidados diferenciados e altamente qualificados.

É nessa linha de pensamento que surge a segunda parte deste relatório, uma revisão sistemática da literatura que visa dar resposta à questão de investigação: Qual a eficácia da utilização de solução salina hipertónica em comparação com a utilização de manitol no controlo da pressão intracraniana no doente crítico?.

Palavras-Chave: Competências; Enfermagem; Enfermeiro Especialista; Pessoa em Situação Crítica; Pressão Intracraniana.

ABSTRACT

The present report emerges within the Master Course in Nursing for the Person in Critical Condition from the School of Health of the Polytechnic Institute of Leiria aiming to obtain the Master Degree in Nursing for the Person in Critical Condition. It is divided in two distinct parts.

The first part underlines the places where the Internships elapsed as a reflexion of the skills developed throughout them compared with what is issued by the Order of Nurses as common skills of a specialist nurse in the field of nursing to the person in critical condition.

The Nursing specialization takes on a leading role nowadays once due to the science and technological advances its mandatory for the health professional of nursing to keep a constant and proactive update on which are the best nursing interventions for the patient resulting in differentiated and highly qualified care.

From this line of thought emerges the second part of this report a systematic review of literature that aims to answer the research question: How effective is the use of hypertonic saline solution compared to the use of mannitol in controlling intracranial pressure in critically ill patients?

Key words: Skills; Nursing; Specialist Nurse; Person in Critical Condition; Intracranial Pressure.

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	13
PARTE I – RELATÓRIO DE ENSINO CLÍNICO	16
1.1. ENSINO CLÍNICO I – SERVIÇO DE URGÊNCIA	17
1.2. ENSINO CLÍNICO II – UNIDADE DE CUIDADOS INTENSIVOS.....	18
1.3. ENSINO CLÍNICO III – UNIDADE DE CUIDADOS INTENSIVOS POLIVALENTE E NEUROCRÍTICOS	19
2. COMPETÊNCIAS COMUNS DO ENFERMEIRO ESPECIALISTA	21
2.1. RESPONSABILIDADE PROFISSIONAL, ÉTICA E LEGAL	21
2.2. DOMÍNIO DA MELHORIA DA QUALIDADE	22
2.3. DOMÍNIO DA GESTÃO DE CUIDADOS	24
2.4. DOMÍNIO DO DESENVOLVIMENTO DAS APRENDIZAGENS PROFISSIONAIS	26
3. COMPETÊNCIAS ESPECÍFICAS DO ENFERMEIRO ESPECIALISTA EM ENFERMAGEM MÉDICO-CIRÚRGICA NA ÁREA DE ENFERMAGEM À PESSOA EM SITUAÇÃO CRÍTICA	28
3.1. CUIDA DA PESSOA, FAMÍLIA/CUIDADOR A VIVENCIAR PROCESSOS COMPLEXOS DE DOENÇA CRÍTICA E/OU FALÊNCIA ORGÂNICA	28
3.2. DINAMIZA A RESPOSTA EM SITUAÇÕES DE EMERGÊNCIA, EXCEÇÃO E CATÁSTROFE, DA CONCEÇÃO À AÇÃO.....	30
CONCLUSÃO/REFLEXÃO FINAL SOBRE AS COMPETÊNCIAS ESPECIALIZADAS	34
PARTE II – QUAL É A EFICÁCIA DA UTILIZAÇÃO DE SOLUÇÃO SALINA HIPERTÓNICA EM COMPARAÇÃO COM A UTILIZAÇÃO DE MANITOL NO CONTROLO DA PRESSÃO INTRACRANIANA NO DOENTE CRÍTICO? – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA	35
RESUMO	36
ABSTRACT	37
INTRODUÇÃO	38
1. METODOLOGIA	40
1.1. QUESTÃO DE INVESTIGAÇÃO E OBJETIVOS	40
1.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	41
1.3. ESTRATÉGIA DE PESQUISA E SELEÇÃO DOS ESTUDOS	42
1.4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ARTIGOS	45
2. APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS	46
3. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	49
CONCLUSÃO	52
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54
APÊNDICES	
APÊNDICE I – Passagem de Turno UCI	

APÊNDICE II – Cuidados de enfermagem ao doente com cateter venoso central (CVC)

APÊNDICE III – Tabelas de avaliação da qualidade dos artigos

APÊNDICE IV – Tabelas de apresentação dos resultados (PICOS)

ANEXOS

ANEXO I – TISS-28

ANEXO II – ESTUDO 1: A Post Hoc Analysis of Osmotherapy Use in the Erythropoietin in Traumatic Brain Injury Study – Associations With Acute Kidney Injury and Mortality

ANEXO III – ESTUDO 2: Equimolar doses of hypertonic agents (saline or mannitol) in the treatment of intracranial hypertension after severe traumatic brain injury

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 - Diagrama PRISMA de seleção de estudos.....	44
---	----

INTRODUÇÃO

O presente Relatório de Estágio (RE) enquadra-se no âmbito do plano curricular do 2º ano do 7º Curso de Mestrado em Enfermagem à Pessoa em Situação Crítica (PSC) da Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico de Leiria. O seu objetivo visa a obtenção do grau de Mestre em Enfermagem à PSC e encontra-se dividido em 2 partes distintas.

A primeira parte refere-se ao relatório de ensino clínico (EC), que numa fase inicial apresenta um breve enquadramento dos vários campos do EC e posteriormente segue-se a reflexão sobre o conjunto de competências que devem ter sido adquiridas/desenvolvidas ao longo dos EC realizados, competências essas que são comuns de um Enfermeiro Especialista independentemente da sua área de atuação e específicas de um Enfermeiro Especialista em Enfermagem Médico-Cirúrgica (EMC) na Área de Enfermagem à PSC.

Desta forma, importa referir que foram 3 os EC realizados e em 3 áreas de atuação distintas. O primeiro EC decorreu no Serviço de Urgência Polivalente (SUP) do Hospital de São José (HSJ) nas datas compreendidas entre 20 de maio de 2019 e 22 de julho de 2019, o segundo na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) do Hospital Distrital de Santarém (HDS) entre 25 de novembro de 2019 e 7 de fevereiro de 2020 e que o terceiro foi realizado por 2 períodos devido à interrupção provocada pela pandemia covid-19, inicialmente de 11 de fevereiro de 2020 a 5 de março de 2020 e posteriormente de 10 de junho de 2021 a 9 de julho de 2021 na Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente e Neurocríticos (UCIPNC) do HSJ.

Convém salientar que as escolhas dos locais para a realização dos EC tiveram por base a temática do doente neurocrítico que é também o foco da revisão sistemática da literatura (RSL) que faz parte integrante deste relatório. Em relação à escolha do SUP do HSJ, esta estabeleceu-se na possibilidade de adquirir novos conhecimentos face ao seguimento que os doentes do foro neurológico encaminhados do Serviço de Urgência Médico-Cirúrgica (SUMC) do HDS têm à chegada a um hospital com todas as valências que lhe permitem dar resposta, uma vez que o HDS não comporta essas valências e é o HSJ o hospital de referência para o encaminhamento destes doentes. No que diz respeito à seleção da UCI do HDS para a realização do segundo EC, embora não tenha ligação direta com o doente do foro neurológico, prendeu-se não só com o facto de ser um serviço do qual já conhecia parcialmente a sua realidade, uma vez que faz parte integrante da instituição para a qual desempenho as minhas funções profissionais e da qual sempre tive boas referências, como também pelo facto de albergar em mim a certeza de que as aprendizagens adquiridas ao longo do percurso do EC nesta UCI iriam constituir uma mais valia no desenvolvimento e aperfeiçoamento das minhas competências profissionais, numa perspetiva de futura enfermeira especialista no que

concerne à articulação de cuidados intra-hospitalares no que diz respeito ao doente crítico. A opção da UCIPNC do HSJ para a realização do terceiro EC foi propositadamente escolhida face à temática de interesse da RSL. No entanto, também ostentava a certeza de que esta unidade iria contribuir para o desenvolvimento e aperfeiçoamento das competências profissionais como futura enfermeira especialista a exercer funções num SUMC, ao qual recorrem diariamente vários doentes vítimas de traumatismo cranioencefálico (TCE) ou mesmo do foro médico que necessitam de cuidados urgentes/emergentes das especialidades de Neurologia/Neurocirurgia. Estas valências não existindo no SUMC em questão, obrigam a uma atenção e cuidado redobrado em relação à sua estabilização hemodinâmica para a preparação da transferência inter-hospitalar para um hospital central onde existam as especialidades supracitadas, adequando o tratamento e controlo da pressão intracraniana (PIC), justificando a pertinência da questão de investigação da RSL.

A segunda parte deste relatório diz respeito à RSL onde se pretende dar resposta à questão de investigação formulada: Qual é a eficácia da utilização de solução salina hipertónica em comparação com a utilização de manitol no controlo da pressão intracraniana e efeitos adversos no doente crítico?.

De salientar que a profissão de enfermagem, segundo Serrano, Carneiro da Costa e Nunes da Costa (2011), centra-se nas interações que cada pessoa se encontra a experienciar num processo de saúde, tornando-a única no que respeita à prestação de cuidados. Tal paradigma traduz-se numa questão importante de individualização dos cuidados em diversas áreas dimensionais, que pode e deve ser sustentada com base nas Grandes Teóricas da Enfermagem.

Mussi (1996) refere que Kolcaba (1991), detentora da teoria do conforto, concluiu que: “o conforto tem como sentidos técnicos: calma (o estado de tranquilidade ou satisfação), alívio (o estado de ter um desconforto específico aliviado) e transcendência (o estado no qual alguém está acima dos problemas ou dor). Dos três sentidos técnicos, surgem três classes de necessidades de conforto: necessidade de calma, alívio e transcendência.” (p.257), categorizando o conforto em quatro contextos:

“físico (que pertence às sensações do corpo); psicoespiritual (que pertence à conscientização interna do eu, incluindo estima, conceito, sexualidade e significado na vida do indivíduo; pode também abranger um relacionamento do indivíduo com uma ordem mais alta ou ser superior); ambiental (que pertence ao cenário externo da experiência humana, abrangendo luz, barulho, ambiente, cor, temperatura e

elementos naturais versus sintéticos); social (que pertence às relações interpessoais, familiares e sociais).” (p.257-258)

Esta noção deve ser tida em conta aquando e durante a prestação de cuidados, bem como a Teoria da Meleis sobre o processo de transição, pois segundo Pereira (2012) *(as cited in Meleis et al., 2000)*, “*os enfermeiros podem influenciar processos de transição se a sua prática for centrada na pessoa e nas suas necessidades reais.*” (p.25)

Ajustando estes pressupostos, bem como os de outras teorias como por exemplo os da Teoria das 14 Necessidades Fundamentais de Virginia Henderson e/ou da Teoria do Auto-Cuidado de Dorothea E. Orem, ao contexto dos diversos EC realizados no contexto deste Mestrado, estes traduzem-se numa melhoria da qualidade dos cuidados prestados face ao benefício que trazem à PSC e remetem para a aquisição de competências acrescidas, enquanto futura enfermeira especialista, com uma visão holística da pessoa doente englobando a sua família, crenças e valores.

Em cada parte deste relatório encontram-se as conclusões. Na primeira parte de forma a sintetizar/refletir sobre os aspetos que mais contribuíram para o bom aproveitamento pessoal e profissional, particularmente sobre as aprendizagens desenvolvidas e sobre as competências adquiridas. Na segunda parte encontram-se as conclusões face à RSL de acordo com a análise realizada.

Segue-se posteriormente as referências bibliográficas consultadas para a realização deste relatório e os respetivos apêndices e anexos pertencentes à sua realização.

A realização deste RE teve por base o Guia de Elaboração de Trabalhos Académicos da Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico de Leiria (2018).

PARTE I – RELATÓRIO DE ENSINO CLÍNICO

1. ENQUADRAMENTO DOS LOCAIS DE ENSINO CLÍNICO

1.1. ENSINO CLÍNICO I – SERVIÇO DE URGÊNCIA

O EC I decorreu no SUP do HSJ, que é um dos hospitais que integra o Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central (CHULC) em conjunto com o Hospital Curry Cabral, o Hospital Dona Estefânia, o Hospital Santa Marta, o Hospital Santo António dos Capuchos e a Maternidade Dr. Alfredo da Costa. Este SUP integra a Rede Nacional de Urgência e Emergência e é definido como SUP/Centro de Trauma (CT). Era composto por várias áreas de intervenção específicas inerentes às equipas multidisciplinares que nele integravam ou que faziam parte do CHULC, cuja missão era garantir a prestação de cuidados de saúde diferenciados e de qualidade aos doentes urgentes e emergentes que a ele se dirigiam.

Aquando do momento em que decorreu o EC I, existiam em permanência no HSJ as valências de Anestesiologia, Cirurgia Geral, Cirurgia Maxilo-Facial, Cirurgia Plástica e Reconstructiva, Gastrenterologia, Medicina Interna, Neurocirurgia, Neurologia, Oftalmologia, Ortopedia, Otorrinolaringologia, Psiquiatria, Urologia e Vertebro-Medular. As valências de Cardiologia, Cirurgia Cardiotorácica e Cirurgia Vasculiar funcionavam como urgência referenciada para o Hospital de Santa Marta, bem como a Hematologia (urgência referenciada – Hospital de Santo António dos Capuchos) e a Nefrologia (urgência referenciada – Hospital Curry Cabral).

É um SUP/CT que tinha a vantagem de ter quatro Vias Verdes implementadas, devidamente protocoladas através dos Procedimentos Setoriais internos do serviço, nomeadamente: Via Verde Coronária (VVC); Via Verde de Acidente Vascular Cerebral (VVAVC); Via Verde de Sépsis (VVS); Via Verde de Trauma (VVT). A VVC tinha a particularidade de que, após a confirmação de um Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM) com necessidade de cateterismo emergente, o doente era transferido de imediato para o Serviço de Hemodinâmica do Hospital de Santa Marta (urgência de referência). Todas as outras tinham seguimento dentro da unidade hospitalar.

Este SUP/CT comportava uma estrutura organizacional por áreas/setores de atuação no que diz respeito às diferentes equipas profissionais. Era constituído por 1 balcão de atendimento onde era realizada a admissão; por 1 Gabinete da Polícia de Segurança Pública (PSP); vários postos de vigilância ocupados pelos membros da Equipa de Segurança; 3 postos de triagem; vários gabinetes médicos numerados; 1 sala de espera para os doentes que aguardavam para serem chamados para a triagem; 1 sala de espera de doentes que já tinham sido triados (prioridade amarela ou laranja) e que aguardavam para serem chamados para observação médica e que cuja sua condição de doença não carecia de permanecerem deitados em maca, pois caso carecessem era, encaminhados diretamente para o balcão de doentes em maca; 1 área

de apoio médico e de enfermagem dedicada aos doentes que se encontravam em regime de ambulatório triados com prioridade azul/verde; 1 sala destinada à realização de radiografias; 1 sala de apoio a pequenas cirurgias; 1 sala de tratamentos que dava apoio aos gabinetes médicos da Equipa de Ortopedia; 1 sala devidamente equipada destinada a procedimentos cirúrgicos com necessidade de apoio anestésico, designada por sala de abcessos; 5 salas de observação (SO), cada uma delas equipada com material para a devida monitorização e com capacidade para 4 doentes, à exceção da SO5 que tinha capacidade para 5 doentes; 1 área de doentes em maca que aguardavam transferência para os serviços de internamento que foi na altura designada por SO6; 1 área dedicada à emergência que tinha 2 salas designadas por salas de reanimação e 1 sala ampla com capacidade para dois doentes designada por sala de trauma, organizada de forma a poderem ser realizadas radiografias ao doente vítima de trauma sem este ter de se deslocar para fora da sala; 1 balcão onde se encontrava 1 administrativo que dava apoio às áreas de emergência e SO; 1 zona destinada ao banho assistido; 1 quarto com acesso condicionado com pressão negativa para doentes que necessitassem de permanecer em isolamento; 1 área destinada ao acondicionamento dos resíduos hospitalares, designada por área de sujos; 1 área de armazenamento de stock de material; 1 copa.

Em relação aos recursos humanos que integravam o SUP/CT do HSJ, estes englobavam Administrativos, Agentes da PSP, Enfermeiros (5 equipas, constituídas por cerca de vinte e dois elementos cada uma), Médicos (das várias valências anteriormente descritas), membros da Equipa de Segurança, Assistentes Operacionais, Técnicos de Cardiopneumologia, Técnicos de Meios Complementares de Diagnóstico, Assistentes Sociais, Farmacêuticos e Equipa da Patologia Clínica.

Importa ainda referir que o sistema operativo em vigor no SUP/CT do HSJ, aquando da realização do EC I, era o *Health Care Information System* (HCIS), o método de triagem utilizado era o Protocolo de Triagem de Manchester versão 2 atualizada e que a medicação era armazenada através de um sistema automatizado de fornecimento e gestão de inventário de medicamentos – *Pyxis*.

1.2. ENSINO CLÍNICO II – UNIDADE DE CUIDADOS INTENSIVOS

O EC II foi realizado na UCI do HDS, que se encontra situada no primeiro piso. Trata-se de uma UCI nível II, que de acordo com o mencionado pela Ordem dos Enfermeiros (OE, 2019) no Regulamento da Norma para Cálculo de Dotações Seguras dos Cuidados de Enfermagem, “*Tem capacidade de monitorização invasiva e de suporte de funções vitais; pode não proporcionar, de modo ocasional ou permanente o acesso a meios de diagnóstico e*

especialidades médico-cirúrgicas diferenciadas (neurocirurgia, cirurgia torácica, cirurgia vascular, ...), pelo que se deve garantir a sua articulação com unidades de nível superior.” (p.145)

À data do EC II encontrava-se dotada de 6 camas com a missão de promover assistência diferenciada e de alto nível de qualidade ao doente crítico, com disfunção de órgãos e/ou em risco de falência de funções vitais. A equipa multidisciplinar era constituída por 5 médicos, vinte e dois enfermeiros e 9 assistentes operacionais.

Desses vinte e dois enfermeiros foram criadas 5 equipas com 4 ou 5 elementos que eram escalados pelos diversos turnos. O turno da manhã durante a semana era composto por 6 elementos (3 elementos que ficavam na prestação direta de cuidados + 1 elemento de chefe de turno + 2 elementos de apoio à gestão), enquanto que nas manhãs de fim de semana e/ou nos feriados, o número de elementos eram 4 (3 elementos que ficavam na prestação direta de cuidados + 1 elemento de chefe de turno). Em relação ao turno da tarde e ao turno da noite o número de elementos era igual quer durante a semana, quer ao fim de semana e/ou feriados: 3 elementos (ambos escalados na prestação direta de cuidados, sendo que um deles assume também a chefia do turno).

O sistema informático que se encontrava em vigor para os registos correspondentes ao doente que dava entrada na UCI era o SClinico®.

1.3. ENSINO CLÍNICO III – UNIDADE DE CUIDADOS INTENSIVOS POLIVALENTE E NEUROCRÍTICOS

O EC III decorreu na UCIPNC do HSJ inserido no CHULC, que é considerada uma UCI nível III. Entende-se por UCI nível III que “*são UCI polivalentes, em que ser polivalente significa ser capaz de assegurar, em colaboração, os cuidados integrais para com os utentes porque se é responsável.*” (OE, 2019) (p.145).

A UCIPNC do HSJ, face ao plano de contingência covid-19 instituído à data deste EC, dispunha de 3 salas de nível III com 4 camas cada, totalizando doze camas de nível III, podendo receber não só doentes neurocríticos mas também outros doentes igualmente críticos quando a Unidade de Urgência Médica (UUM) não o comportava.

Em relação à equipa de enfermagem, existiam 5 equipas de enfermagem com catorze/quinze elementos cada uma, que eram distribuídos pelos respetivos turnos, sendo que a primeira equipa era denominada por fora de escala pelo facto de ser composta por elementos que faziam apenas manhãs. O turno da manhã era composto por dez elementos (6 elementos escalados pelos setores de UCI nível III + 2 elementos escalados de intermédios + 2

elementos denominados responsáveis de turno). O turno da tarde era constituído por 9 elementos (6 elementos escalados pelos setores de UCI nível III + 2 elementos escalados de intermédios + 1 elemento responsável de turno). No turno da noite integravam 8 elementos (6 elementos escalados pelos setores de UCI nível III + 1 elemento escalado de intermédios + 1 elemento responsável de turno).

O sistema informático que se encontrava em vigor para os registos correspondentes ao doente que dava entrada na UCI era o SClinico®.

2. COMPETÊNCIAS COMUNS DO ENFERMEIRO ESPECIALISTA

Conforme o que se encontra descrito no artigo 3.º da Secção II do Capítulo I do Regulamento n.º 140/2019 da Ordem dos Enfermeiros (OE, 2019) publicado em Diário da República (2019), definem-se competências comuns do enfermeiro especialista como *“as competências, partilhadas por todos os enfermeiros especialistas, independentemente da sua área de especialidade, demonstradas através da sua elevada capacidade de conceção, gestão e supervisão de cuidados e, ainda, através de um suporte efetivo ao exercício profissional especializado no âmbito da formação, investigação e assessoria.”* (p.4745).

2.1. RESPONSABILIDADE PROFISSIONAL, ÉTICA E LEGAL

De acordo com o disposto na alínea a) do artigo 111º publicado no Decreto Lei n.º 156/2015 de 16 de setembro publicado em Diário da República (AR, 2015), o enfermeiro deve *“Manter no desempenho das suas atividades, em todas as circunstâncias, um padrão de conduta pessoal que dignifique a profissão”* (p.8104) e para tal deve ter por base as normas deontológicas, os direitos e deveres do doente e os princípios éticos que regem a profissão.

Essa questão está patente no que concerne ao descrito no artigo 8º do Regulamento do Exercício Profissional dos Enfermeiros (REPE) (2015): *“No exercício da suas funções, os enfermeiros deverão adoptar uma conduta responsável e ética e actuar no respeito pelos direitos e interesses legalmente protegidos dos cidadãos.”* (p.101 e 102).

Carvalho et al. (2018) referem que a prática dos enfermeiros deve ser sustentada em princípios éticos de forma a favorecer uma melhor e apropriada assistência, avaliando cada situação e prevendo os resultados das suas ações realizadas com base na ética profissional.

Segundo Bettinelli, Pomatti e Brock (2010), são várias as vezes em que a privacidade do doente é invadida, principalmente no que se refere a procedimentos invasivos ou à prestação de cuidados em que é necessária uma certa exposição, mas que no entanto a privacidade do doente é um direito que lhe assiste e que este deve ter o seu corpo preservado da exposição e manipulação por parte do profissional. Esta questão fica algo descurada inerentemente ao que se prioriza para a PSC em contexto de emergência ou de UCI, provocando constrangimentos a estes doentes, no entanto cabe à equipa multidisciplinar adotar estratégias para colmatar essa situação.

Analogamente, e de acordo com o disposto na Secção III (Capítulo III) do Decreto-Lei n.º 15/2014, um dos direitos dos doentes que se encontrava reestruturado face à pandemia no decorrer do EC III na UCIPNC era o direito ao acompanhamento em internamento hospitalar. Esta situação pandémica obrigou inicialmente a que as visitas fossem mesmo suprimidas,

gerando alguma complexidade para os doentes que se viram privados da presença das suas famílias ou pessoas de referência e para os cuidadores/familiares que se viram impedidos de participar ativamente na recuperação dos mesmos, afetando provavelmente o bem-estar emocional de ambos.

Ao longo dos diversos EC, à parte da necessária revisão sobre os documentos que regem a profissão e da legislação que está subjacente aos direitos e deveres dos doente, estas foram duas das “batalhas” desenvolvidas. Quer pela importância que a privacidade da PSC deve ter face à prestação de cuidados, quer pela importância que os familiares/cuidadores podem ter na recuperação do doente.

À data do término do EC III na UCIPNC, já eram permitidas visitas num determinado horário, apenas 1 visita por doente, não excedendo os trinta minutos de permanência e alternando-as através do número ímpar/par das camas, sendo dada a possibilidade do cuidador/familiar obter informações clínicas junto da equipa médica e de enfermagem.

Sendo o enfermeiro o profissional de saúde que passa mais tempo com o doente, tem nesse sentido um papel ainda mais ativo no que concerne às temáticas apresentadas, principalmente quando se trata de um enfermeiro especialista apontado como um elemento diferenciado dentro da equipa. Assim, tornou-se ainda mais desafiante o cumprimento desta competência na sua totalidade ao longo dos EC e foi fundamental a interação com o doente/cuidador/família o máximo de tempo possível respeitando as suas crenças, valores, opiniões e decisões com base numa postura responsável, ética e legal.

2.2. DOMÍNIO DA MELHORIA DA QUALIDADE

Segundo Fradique e Mendes (2013), a reflexão sobre a prática definindo os objetivos e delineando as estratégias para que esses objetivos sejam alcançados é uma importante ferramenta para que exista qualidade em enfermagem e exige tempo para refletir sobre os cuidados prestados.

Tal situação incute ao enfermeiro uma reflexão constante sobre boas práticas a adotar face às necessidades dos doentes de quem cuida para suprimi-las com padrões de qualidade elevados, mais ainda em situações de emergência ou de internamento em UCI pela complexidade de cuidados de que estes doentes carecem. O que é sustentado por Peres, Paim e Brandão (2020), ao referirem que a reflexão por parte dos profissionais de enfermagem deve ser contínua na procura de padrões assistenciais pela maior qualidade dos cuidados prestados.

Assim, através da prática reflexiva ao longo dos EC foram identificadas algumas situações que, de acordo com a prática baseada na evidência, não se traduzem nas melhores práticas de enfermagem. De acordo com Mello de Pinto, Schons, Busanello e Zavarese da Costa (2015) a segurança do doente baseia-se em evitar danos desnecessários, produzindo intervenções que minimizem as complicações associadas ao manuseamento dos dispositivos invasivos e que garantam a integridade dos doentes. Desse forma, a busca por melhores condutas e padrões de qualidade no exercício das funções que eram exigidas, foi uma constante inequívoca ao longo de todos os EC.

O que consta no documento realizado pelo Conselho de Enfermagem da OE (2001) intitulado Padrões de Qualidade dos Cuidados de Enfermagem, também é um importante instrumento a ter em conta para o domínio da melhoria da qualidade baseado numa prática reflexiva no que diz respeito aos enunciados descritivos: a satisfação do cliente; a promoção da saúde; a prevenção de complicações; o bem-estar e o autocuidado; a readaptação funcional; a organização dos cuidados de enfermagem.

Um assunto relevante no que se refere à melhoria da qualidade nos cuidados de enfermagem, é sem margem de dúvida a importância dos registos face às intervenções realizadas. Fernandes e Tareco (2016) defendem exatamente isso quando mencionam que a base da metodologia de trabalho em enfermagem é sustentada pelos registos rigorosos e completos e que o não cumprimento destes registos, à parte da não “credibilidade” dos cuidados, faz com que também a evolução na carreira de enfermagem não se verifique por se considerar uma avaliação de desempenho deficiente a esse nível.

Os registos de enfermagem permitem uma melhoria da qualidade dos cuidados, não só porque permitem dar continuidade aos registos efetuados por outros colegas, mas também porque permitem uma visão global do processo do doente, de modo a obter informações sobre a sua situação atual através do processo de enfermagem, da história clínica e dos exames complementares, podendo atuar em conformidade de acordo com o que é consultado.

Deste modo, importa referir que no contexto do EC I a passagem de turno era realizada pelo método ISBAR (ferramenta de padronização de comunicação em saúde que é reconhecida por promover a segurança do doente em situações de transição de cuidados, segundo a DGS (2017)), que se refere ao **I** de Identificação, ao **S** de Situação Atual/Causa, ao **B** de Antecedentes/Anamnese, ao **A** de Avaliação e ao **R** de Recomendações, cujas intervenções em cada passo são enumeradas pela DGS (2017) na Norma nº 001/2017 (Comunicação eficaz na transição de cuidados de saúde).

No que concerne aos EC II e EC III, como foram realizados no contexto de UCI, tinham uma passagem de turno e uma dinâmica de registos de enfermagem mais “exaustiva” devido à complexidade inerente aos doentes que ali se encontram internados. São registos que prezam de igual modo por serem completos, sistemáticos e objetivos e foram sem dúvida também dinamizadores na aquisição de competências nesta área, bem como na passagem de dados de acordo com os métodos instituídos no serviços. Nesse âmbito foi realizada, durante o EC II, um documento adequado à política de passagem de turno/vigilância global do doente na UCI de forma a servir de guia orientador, passível de ser visto no Apêndice I.

Importa ainda referir que no contexto da melhoria da qualidade, no início do EC I houve uma situação que foi identificada como uma lacuna, nomeadamente a falta de um poster referente aos cuidados de enfermagem ao doente com cateter venoso central (CVC) para rápida consulta, visto existirem apenas esporadicamente doentes a serem portadores de CVC naquele contexto e os profissionais não se sentirem totalmente à vontade nesse campo de atuação. Objetivando que a sua realização poderia trazer vantagens para o serviço caso existisse, propus-me a realizar esse mesmo poster com a orientação da minha enfermeira supervisora de forma a dar o meu contributo na área dos cuidados à pessoa em situação crítica numa perspetiva de melhoria dos cuidados prestados. (Apêndice II)

2.3. DOMÍNIO DA GESTÃO DE CUIDADOS

Mororó, Enders, Lira, Braz da Silva e Paiva de Menezes (2017) definem gestão de cuidados em saúde, o fornecimento ou a disponibilização de tecnologias em saúde tendo em conta as necessidades individuais de cada pessoa nas suas diversas fases de vida. Para os mesmos autores, o enfermeiro que atua na área da gestão desenvolve atividades para a organização do trabalho e dos recursos humanos com o intuito de fornecer condições favoráveis à prestação de cuidados tanto para o doente como para os profissionais.

Car, Kyaw e Atun (2018), referem que quer a liderança quer a gestão em saúde são constituintes essenciais da sustentação dos sistemas de saúde e que estão na base da segurança e da eficácia dos cuidados de saúde, perspetivando motivação para os profissionais que neles intergram.

Gerir um serviço ou uma equipa não é de todo uma tarefa fácil por vários motivos, entre eles enquadram-se as dificuldades económicas, a personalidade de cada um e a escassez de recursos humanos e materiais *versus* os cuidados ao doente e o tempo despendido na prestação dos mesmos. É nesse sentido que o enfermeiro especialista, como elemento de referência, é chamado a adquirir competências nessa área para melhor adequar e gerir o que

são os recursos necessários ao doente face à sua situação e ao serviço permitindo dar resposta a essas necessidades.

Por esse motivo, de forma a adquirir/desenvolver competências na área da gestão, durante todos os EC houve a oportunidade de realizar um turno na área da gestão com o(a) enfermeiro(a) chefe do serviço e/ou com o responsável de turno. Esta dinâmica permitiu obter vantagem no que respeita à dinâmica da gestão de recursos materiais e humanos de serviços complexos que visam dar resposta à PSC, tendo sido várias as atividades desenvolvidas nessa área.

No que respeita à área da gestão dos recursos materiais, nos diversos EC pode desenvolver-se habilidades no que alude à realização da verificação dos *stocks* para posteriormente realizar os pedidos de materiais de consumo clínico e de oxigénio, da reposição de material, da realização de pedidos de material à farmácia, da contagem dos estupefacientes e realização dos pedidos dos mesmos, da realização de pedidos de reparação de material inerente à prestação dos cuidados, da verificação da integridade e funcionalidade dos carros de emergência. Pode ainda apurar-se que a aquisição do material de uso hospitalar é realizada através de concurso após surgirem os pedidos de compra pelos respetivos serviços.

No decorrer do EC II e III, pelo facto de se terem realizado em UCI e serem serviços com elevado grau de complexidade e especificidade, possibilitou constatar que existem materiais que não fazem parte dos *stocks* normais do armazém hospitalar e que têm de ser comprados diretamente ao exterior mediante autorização. Por se tratar de EC em unidades de internamento características, foi também proporcionada a gestão da realização dos exames fora da unidade e a orientação de possíveis transferências para a enfermaria com vista à admissão dos doentes provenientes do bloco operatório (BO).

À data da realização do EC III na UCIPNC, encontrava-se em desenvolvimento um projeto de concretização de um *stock* dentro da unidade denominado por armazém avançado, com vista à organização do material por ordem alfabética, com a atribuição de um código de barras para permitir ter sempre repostos os níveis dos produtos mais utilizados.

No que confere à gestão de recursos humanos, nomeadamente da equipa de enfermagem, atividades como a elaboração de horários, número de especialistas e as suas respetivas áreas de intervenção, perceção de rácios enfermeiro/doente e distribuição dos elementos pelos setores e/ou camas, estiveram patentes no desenrolar do turno de gestão nos diversos EC.

Em relação às equipas de enfermagem nos serviços de urgência de adultos, ostentando o que são as dotações seguras de acordo com o que consta no Regulamento da Norma para Cálculo de Dotações Seguras dos Cuidados de Enfermagem (OE, 2019) nos serviços de

urgência, 50% destas equipas deveriam ser constituídas por enfermeiros especialistas em EMC na área de enfermagem à PSC em permanência nas 24h e com formação em suporte avançado de vida. É ainda recomendado que sejam estes a assegurar o posto de trabalho da sala de emergência bem como o posto da triagem e que as funções de coordenação de turno sejam de igual modo desempenhadas por enfermeiros com esta formação. Assim, ao longo do EC I pode constatar-se que esta meta ainda é bastante díspar da realidade.

No Regulamento da Norma para Cálculo de Dotações Seguras dos Cuidados de Enfermagem (OE, 2019), no que se refere às dotações seguras em UCI pode ler-se que: “*Na constituição das equipas das UCI, recomenda-se que 50 % sejam enfermeiros especialistas em EMC, preferencialmente na área da Enfermagem à Pessoa em Situação Crítica, em permanência nas 24 horas, devendo idêntica regra ser assegurada na constituição de cada turno.*” (p.145), o que não se verificou, quer no EC II quer no EC III, por falta de recursos humanos especializados em EMC e na área da enfermagem à PSC.

Em relação às dotações seguras face ao descrito na contextualização dos locais dos EC, o rácio enfermeiro/doente era de 1:2 em qualquer uma das UCI. No entanto, enquanto que o rácio da UCI do HDS, que era denominada como de nível II, iria de encontro ao assumido na página 145 do Regulamento da Norma para Cálculo de Dotações Seguras dos Cuidados de Enfermagem (OE, 2019), o rácio da UCIPNC do HSJ, que era denominada como de nível III, traduziu-se num rácio inferior ao padronizado nessa mesma página, que menciona que o rácio enfermeiro/doente face a uma UCI nível III deve ser 1:1.

Ao longo dos EC II e III surgiu ainda a oportunidade de realizar diversas vezes o *Therapeutic Intervention Scoring System-28* (TISS-28), que de acordo com Padilha et al. (2005) é uma ferramenta que permite contabilizar a carga horária dos cuidados de enfermagem numa UCI e que foi criado em 1974, atualizado em 1983 e que sofreu uma ampla modificação em 1996 da qual resultou o atual TISS-28, cujo exemplar é exequível de ser observado no Anexo I. Tal instrumento permitiu ter uma noção do tempo despendido nos cuidados de enfermagem prestados a cada doente internado em ambas as UCI face à sua situação clínica.

2.4. DOMÍNIO DO DESENVOLVIMENTO DAS APRENDIZAGENS PROFISSIONAIS

Segundo Deodato (2010), “*A aprendizagem em ambiente de prestação de cuidados de Enfermagem, em ensino clínico ou em estágio, implica uma prática reflexiva, a par do desenvolvimento de competências.*” (p.3). É nesse sentido que surge a pertinência da constante procura pela reflexão sobre as competências adquiridas/desenvolvidas ao longos dos EC com o objetivo de as extrapolar para a prática clínica enquanto futura Enfermeira Especialista.

Pereira de Melo e Freitas (2006) (*as cited in* Delors et al., 1996) definem 4 pilares basilares para a aprendizagem e a produção do conhecimento: aprender a conhecer, aprender a fazer, aprender a viver em comum e aprender a ser. É nesse modo de pensar que deve assentar a busca pelo desenvolvimento das aprendizagens profissionais.

Ao longo dos EC, existiram vários momentos de reflexão e discussão com os enfermeiros supervisores, que permitiram refletir sobre a prática e sobre as condutas adotadas, pois um enfermeiro deve ter consciência das suas capacidades e limitações e basear a sua prática na evidência científica.

A necessidade de contextualização das intervenções realizadas com base nos protocolos e normas em vigor nos diversos contextos de EC, foram parte integrante dos percursos realizados com a certeza de que seriam parte integrante do processo de aprendizagem, facilitando-o.

Embora o percurso de estágio no contexto de urgência tenha sido algo facilitado pela experiência da qual já era detentora, apesar de num contexto de SUMC e não no âmbito de um SUP, proporcionou a vivência de dinâmicas e experiências em parte diferentes da minha realidade, principalmente no que concerne à aplicação e encaminhamento das vias verdes, à abordagem ao doente politraumatizado e à dinâmica das transferências intra-hospitalares.

O EC II foi o primeiro contacto com uma UCI na vertente da prestação de cuidados, sendo bastante enriquecedora e impulsionadora para uma proatividade diferente, quer na minha vida profissional atual, quer para o próprio EC III.

A complexidade dos cuidados à PSC no contexto de emergência e/ou UCI remete para um aprofundamento constante da teoria e do que são as *guidelines* mais atualizadas com o intuito de proporcionar cuidados de elevado grau de diferenciação. Este é um dogma que foi tido em conta em todos os EC, principalmente no que se refere à especificidade da UCIPNC, conferindo visibilidade à especialização em enfermagem à PSC pela excelência do cuidar.

3. COMPETÊNCIAS ESPECÍFICAS DO ENFERMEIRO ESPECIALISTA EM ENFERMAGEM MÉDICO-CIRÚRGICA NA ÁREA DE ENFERMAGEM À PESSOA EM SITUAÇÃO CRÍTICA

Conforme o que se encontra descrito no artigo 3.º da Secção II do Capítulo I do Regulamento n.º 140/2019 da OE publicado em Diário da República (2019), definem-se competências específicas do enfermeiro especialista “*as competências que decorrem das respostas humanas aos processos de vida e aos problemas de saúde e do campo de intervenção definido para cada área de especialidade, demonstradas através de um elevado grau de adequação dos cuidados às necessidades de saúde das pessoas*” (p.4745). De acordo com o que se encontra descrito no Anexo II do Regulamento n.º 429/2018 da OE publicado em Diário da República (2018)

3.1. CUIDA DA PESSOA, FAMÍLIA/CUIDADOR A VIVENCIAR PROCESSOS COMPLEXOS DE DOENÇA CRÍTICA E/OU FALÊNCIA ORGÂNICA

Segundo o que consta no Regulamento n.º 429/2018 (OE, 2018), “*A pessoa em situação crítica é aquela cuja vida está ameaçada por falência ou eminência de falência de uma ou mais funções vitais e cuja sobrevivência depende de meios avançados de vigilância, monitorização e terapêutica.*” (p.19362).

Galinha de Sá, Botelho e Henriques (2015) referem que as pessoas que se encontram em situação crítica sofrem muitas vezes de ansiedade, angústia e instabilidade emocional associadas aos cuidados que lhes são prestados, pelo que o enfermeiro tem um papel preponderante para minimizar essa ansiedade, devendo ser um veículo transmissor de calma.

Nesse sentido é importante que o enfermeiro especialista na área da enfermagem à PSC, reúna competências que lhe permitam ser um elemento de referência nesse campo de ação proporcionando cuidados altamente qualificados.

Foi importante ter conhecimento sobre os diferentes modos de atuação inerentes à especificidade dos serviços em questão nos EC, no entanto há situações que são transversais a qualquer um dos campos de EC. Uma abordagem ABCDE, uma correta utilização do material disponível, conhecimento sobre os equipamentos e domínio da organização dos respetivos serviços e do carro de emergência, é uma importante vantagem para o sucesso e qualidade dos cuidados prestados à PSC, atuando também na prevenção de complicações.

Os doentes críticos na fase aguda da sua instabilidade hemodinâmica apresentam muitas vezes uma “barreira” à comunicação, quer com o enfermeiro quer com a família/cuidador, principalmente no que corresponde aos que se encontram internados em UCI e que se

encontram frequentemente sedoanalgesiados e conectados a prótese ventilatória sob ventilação mecânica invasiva (VMI).

Segundo Cavaco, José e Lourenço (2013) a comunicação é a base da enfermagem onde se centra grande parte dos cuidados permitindo um cuidado holístico, pelo que é de extrema importância que se estabeleçam estratégias para efetivar a comunicação com estes doentes adquirindo competências relacionais para minimizar essa “barreira” e facultando essas mesmas estratégias à família/cuidador.

Também a dor na PSC carece de uma atenção redobrada, uma vez que se estes não a conseguirem verbalizar, pode incorrer em “esquecimento” e passar despercebida. Segundo Estilita (2015), a ocorrência de dor tem efeito negativo no reflexo da tosse e na respiração profunda, podendo acarretar múltiplas complicações, nomeadamente: a nível pulmonar, alterações das glicemias, aumento do catabolismo e disfunção imunitária. Cabe assim ao enfermeiro fazer uma correta avaliação da dor destes doentes, com recurso a escalas que se adaptem face à situação clínica vivenciada, com o intuito de prevenir situações de gravidade maior. Nesta perspetiva os contextos dos EC permitiram despoletar uma evolução no que é o olhar atento para a comunicação não verbal e expressiva do doente crítico impedido de verbalizar a sua dor.

A PSC é alvo de um conjunto de procedimentos e intervenções que exigem uma alta qualificação técnica e científica no que diz respeito aos cuidados que lhe estão subjacentes, quer no contexto de urgência/emergência quer no âmbito de internamento em UCI. O contacto com novos equipamentos como é o caso do Índice Bispectral (BIS), da máquina de hemodiálise/hemofiltração, do sistema de derivação ventricular externa (DVE) e do cateter de pressão intracraniana (PIC), bem como a experiência sentida por via de variadas situações clínicas distintas do quotidiano normal, foram dinamizadoras da aquisição de competências numa área até então nova para mim, a UCI.

Face à especificidade da UCINCT, um dos desafios foi a vigilância neurológica constante do doente neurocrítico e a gestão de toda a antecipação de possíveis oscilações. Segundo Magalhães et al. (2021), a avaliação pupilar e a avaliação constante do nível de consciência, fazem parte das rotinas diárias de um enfermeiro que trabalha numa UCI direcionada para o doente neurocrítico. Estes autores reforçam a importância desta avaliação ser constante e com recurso a ferramentas essenciais como escalas: *Glasgow Coma Scale (GCS)*, *Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)* e *National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)*. Estas rotinas, bem como o uso regular da GCS e da RASS ao longo do EC III, possibilitaram-me

desenvolver competências acrescidas na antecipação de potenciais problemas e permitiram agir em conformidade face às oscilações neurológicas observadas.

A leitura dos protocolos e procedimentos de trabalho instituídos, que são transversais aos 3 campos de EC, nomeadamente o protocolo da insulina, o protocolo da progressão da alimentação entérica (AE) e do procedimento de referenciação do potencial dador de órgãos/tecidos, bem como de protocolos mais específicos como o protocolo da normotermia no doente com TCE (exclusivo da UCIPNC) ou dos referentes ao SUP (vias verdes, grande queimado, politraumatizado), para uma melhor prestação de cuidados à pessoa a vivenciar processos complexos de doença crítica e/ou falência orgânica, foi uma importante base de sustentação para o domínio desta competência.

3.2. DINAMIZA A RESPOSTA EM SITUAÇÕES DE EMERGÊNCIA, EXCEÇÃO E CATÁSTROFE, DA CONCEÇÃO À AÇÃO

De acordo com o Regulamento n.º 429/2018 (OE, 2018) pressupõe-se que o enfermeiro especialista em enfermagem à PSC seja detentor de competências na área de intervenção em situações de emergência, exceção e catástrofe, nomeadamente: cuidar da pessoa em situações de emergência, exceção e catástrofe; conceber, em articulação com o nível estratégico, os planos de emergência e catástrofe; planejar resposta à situação de catástrofe; gerir os cuidados em situações de emergência, exceção e catástrofe; assegurar a eficiência dos cuidados de enfermagem preservando os vestígios de indícios de prática de crime.

Face ao facto de durante a realização do EC I e do EC II não ter ocorrido nenhuma situação de emergência, exceção e catástrofe, procurou-se obter conhecimento sobre o respetivo Plano Interno de Situações de Emergência, Exceção e Catástrofe (PISEEC) relativo a cada instituição.

Referente ao EC I o respetivo plano era composto por um conjunto de diretrizes que eram de cumprimento mandatório quer por quem estivesse a liderar quer por quem estivesse a ser liderado, para que em caso de situações de emergência, exceção e catástrofe, tudo corresse conforme planeado. O plano de atuação/evacuação/escoamento de vítimas mudava consoante o número de vítimas e o tipo de catástrofe, isto é, se fosse por exemplo uma pandemia o modo de atuação e os circuitos das vítimas diferiam do que se fossem por exemplo vítimas de um sismo. O material estava armazenado em caixas próprias, seladas e guardadas para o efeito e devidamente identificadas. Também o número de caixas a utilizar dependia do número de vítimas, pois elas estavam etiquetadas de acordo com o número de *Kits* que continham.

Relativamente ao EC II o plano de atuação/evacuação/escoamento de vítimas mudaria consoante o nível de ativação de catástrofe (1, 2 ou 3) tendo por base fatores como o número de vítimas e o tipo de catástrofe. As áreas de atuação seriam assinaladas por cores tendo por base o modelo de triagem de Manchester em Catástrofe: Azul (área de triagem); Vermelha (área de apoio às vítimas consideradas emergentes); Amarela (área de doentes urgentes); Verde (área de doentes não urgentes). O número de profissionais nas diversas áreas de atuação era variante de acordo com o nível de ativação de catástrofe e a hora da ativação da mesma. Os *Kits* de Catástrofe encontravam-se acondicionados em armário próprio e em local de fácil acesso dentro do serviço de urgência. Os recursos materiais extra deveriam ser fornecidos pelo aprovisionamento do HDS.

EC III apesar de ter decorrido na mesma instituição do EC I (HSJ), este efetivou-se durante a fase pandémica, pelo que se obteve instrução da enfermeira chefe da UCIPNC face ao plano de contingência criado devido à situação de exceção, a pandemia covid-19. A sua elaboração foi direcionada para o departamento de urgência e de medicina intensiva e teve várias fases de atualização face ao confinamento/desconfinamento. No início da pandemia, foram 3 os serviços sinalizados dentro do CHULC para a admissão de doentes positivos, a UUM no HSJ, a UCI Polivalente 7 (UCIP7) no Hospital Curry Cabral e a UCINCT do HSJ, por esta ordem. Na fase do primeiro confinamento a UUM dispunha de dez vagas para doentes positivos, seguindo-se a UCIP7 com todas as vagas disponíveis (dezoito), sendo que quando estas vinte e oito vagas fossem todas preenchidas voltava a UUM a receber doentes positivos abrindo mais dez camas para o efeito. Só após o preenchimento destas trinta e oito vagas é que a UCINCT receberia também doentes positivos. Tal não chegou a acontecer, passando esta unidade a receber também doentes do foro médico por lotação da UUM com doentes covid-19, deixando de parte a sua especificidade inicial direcionada apenas para o doente NCT. Na segunda fase de confinamento, com o aumento exponencial dos casos positivos com necessidade de internamento em UCI, a UUM transformou-se numa UCI covid-19 com a lotação de vinte e oito camas, também a UCIP7 alargou o número de camas para vinte e cinco e o antigo edifício denominado por “Unidade 10” pertencente à UCINCT foi transformada numa UCI para doentes já com critérios de cura mas ainda com necessidade de suporte ventilatório. Nessa fase, a UCINCT esteve na iminência de disponibilizar vagas para doentes positivos, mas o número de doentes infetados a necessitar de internamento em UCI começou a baixar e não houve necessidade de existir essa reestruturação. A fase de desconfinamento foi gradual, mas continuava a ser a UUM o último serviço a ficar sem doentes positivos e o primeiro serviço a ser preenchido, à data da realização do EC comportava uma lotação de vinte camas face à evolução negativa da pandemia em Lisboa nesse período.

3.3. MAXIMIZA A INTERVENÇÃO NA PREVENÇÃO E CONTROLO DA INFEÇÃO E DE RESISTÊNCIA A ANTIMICROBIANOS PERANTE A PESSOA EM SITUAÇÃO CRÍTICA E/OU FALÊNCIA ORGÂNICA, FACE À COMPLEXIDADE DA SITUAÇÃO E À NECESSIDADE DE RESPOSTAS EM TEMPO ÚTIL E ADEQUADAS

De acordo com a Direção-Geral da Saúde (DGS, 2016), *“No último século assistiu-se a um aumento significativo da longevidade, mas nem sempre o prolongamento da vida se faz com a qualidade desejável. Os períodos terminais, caracterizados por uma diminuição das defesas do organismo, são frequentemente passados em internamento.”* (p.6)

É seguindo essa linha de raciocínio que o enfermeiro tem um papel preponderante no combate às infeções associadas aos cuidados de saúde (IACS), pois é muitas vezes o veículo de transmissão de microrganismos quando não cumpre as devidas precauções instituídas na instituição.

Para quebrar essa cadeia de possível transmissão procurei cumprir sempre as normas instituídas pelo Grupo Coordenador Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e Resistências aos Antimicrobianos (GCL-PPCIRA), quer no que diz respeito ao equipamento de proteção individual, quer em relação aos diversos momentos da lavagem das mãos, mais ainda na sequência da pandemia que se atravessa.

A prevenção e controlo da infeção é de importante relevância no contacto com qualquer doente, mas assume um papel ainda mais marcante quando se trata da prestação de cuidados ao doente crítico, que pela sua condição de doença é sujeito diversas vezes a procedimentos invasivos tornando-o mais suscetível a contrair infeções.

Exemplo disso é a VMI. Hua et al. (2016) mencionam que o uso de ventiladores por mais de 48 horas pode originar pneumonia associada à ventilação (PAV), e a maioria dos doentes internados em UCI permanecem sob VMI durante mais de 48h, ou seja, o risco de infeção é por si só elevando. Souza et al. (2017) referem que a PAV é uma das principais causas de morbilidade/mortalidade em UCI. Desta forma, é de extrema importância que o enfermeiro que lhe presta cuidados esteja desperto para as boas práticas da manipulação da via aérea destes doentes.

Outro exemplo é a colocação de DVE com cateter de PIC acoplado, que sendo um procedimento invasivo acarreta alto risco de infeção. Magalhães et al. (2020) reforçam a ideia de que a manipulação deste tipo de equipamento exige ao enfermeiro um cuidado redobrado, pois uma manipulação inadequada pode provocar infeções no sistema nervoso central.

Mas não só os exemplos descritos anteriormente devem merecer atenção acrescida do enfermeiro que presta cuidados à PSC. Aquando de qualquer manipulação do ambiente do doente, qualquer contacto com o próprio doente ou sempre que seja necessário otimizar ou manipular os dispositivos invasivos, o enfermeiro deve ter presente que é um veículo de transmissão de microrganismos se não adotar as devidas precauções, podendo a sua atitude agravar a situação clínica do doente.

As normas emanadas pela DGS no que diz respeito aos 4 feixes de intervenções, nomeadamente: Feixe de Intervenções de Prevenção de Infeção Urinária Associada a Cateter Vesical, Feixe de Intervenções de Prevenção de Infeção de Local Cirúrgico, Feixe de Intervenções de Prevenção de Infeção Relacionada com Cateter Venoso Central e Feixe de Intervenções de Prevenção de Pneumonia Associada à Intubação, foram igualmente tidos em conta no que confere a esta temática.

CONCLUSÃO/REFLEXÃO FINAL SOBRE AS COMPETÊNCIAS ESPECIALIZADAS

Ao longo do percurso académico realizado desde o início desta caminhada que foi a concretização do Mestrado em EMC na área da enfermagem à PSC, diversas foram as dificuldades subjacentes ao culminar do mesmo, mas foram de igual forma muitas as oportunidades no que consigna ao meu crescimento pessoal e profissional, particularmente no âmbito das competências especializadas adquiridas e desenvolvidas, que por certo irão expandir-se ao longo da minha prática enquanto enfermeira especialista.

A especificidade dos campos dos EC, o equipamento bastante inovador e os métodos dinâmicos de organização dos cuidados de enfermagem ao doente crítico, foram sem dúvida aspetos copiosamente enriquecedores deste culminar de competências especializadas, pois permitiram-me experienciar novas situações e consolidar alguns conhecimentos.

Nesse sentido, assume-se que o enfermeiro especialista em EMC na área da enfermagem à PSC tem um papel preponderante no que concerne à melhoria da qualidade dos cuidados prestados face à larga aquisição de competências diferenciadas que alcança ao longo da sua especialização no campo dos EC desenvolvidos. Competências essas na área da responsabilidade profissional, ética e profissional, na área da melhoria da qualidade, na área da gestão, na área do desenvolvimento das suas aprendizagens profissionais, que são transversais a qualquer área de especialização, bem como competências direcionadas ao cuidar da PSC e/ou falência orgânica, à resposta a situações de emergência, exceção e catástrofe e tendo um papel dinamizador preponderante na prevenção e controlo das IACS.

Em suma, as competências comuns e específicas supra mencionadas e fundamentadas ao longo deste RE, são uma prestigiosa ferramenta para a melhoria dos cuidados prestados à PSC e/ou falência orgânica com um elevado grau de qualificação nas suas diversas fases de vida, pelo que o enfermeiro especialista deve ser visto como um elemento de referência dentro das instituições, serviços e respetivas equipas multidisciplinares.

**PARTE II – QUAL É A EFICÁCIA DA UTILIZAÇÃO DE SOLUÇÃO SALINA
HIPERTÓNICA EM COMPARAÇÃO COM A UTILIZAÇÃO DE MANITOL NO
CONTROLO DA PRESSÃO INTRACRANIANA E EFEITOS ADVERSOS NO
DOENTE CRÍTICO? – UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA**

RESUMO

Introdução: O controlo da pressão intracraniana bem como a prevenção do seu aumento, que se traduz em hipertensão intracraniana, é uma intervenção de elevada importância do ponto de vista da estabilização hemodinâmica do doente neurocrítico. A exímia monitorização da pressão intracraniana reduz o risco de agravamento de lesões já existentes, previne o aparecimento de novas lesões e mantém uma adequada pressão de perfusão cerebral. O agravamento da situação clínica destes doentes aumenta não só o tempo de internamento como também o período de recuperação. O aumento da pressão intracraniana pode ser resolvido com recurso à colocação de um sistema de drenagem ventricular externa, mas também pode estabelecer-se no uso de medicação, pelo que é de extrema relevância a busca pela evidência científica sobre a terapêutica mais eficaz a utilizar.

Objetivo: Este estudo tem como objetivo rever sistematicamente a eficácia da utilização de solução salina hipertónica em comparação com a utilização de manitol no controlo da pressão intracraniana e efeitos adversos no doente crítico.

Metodologia: Realizou-se uma pesquisa nas bases de dados *PubMed*, *MEDLINE* e *CINAHL* e no repositório *ProQuest* segundo a metodologia PICOS. Foram incluídos estudos randomizados, quasi-experimentais e observacionais desde 2020, em doentes adultos com TCE moderado ou grave a quem foi administrada solução salina hipertónica e manitol para controlo da pressão intracraniana. Os *outcomes* procurados foram: diminuição da mortalidade; diminuição do risco de desenvolvimento de lesão renal aguda; melhoria da pressão de perfusão cerebral; melhor duração do efeito; menor tempo para a redução da pressão intracraniana.

Resultados: Dos vinte e um artigos inicialmente identificados na pesquisa inicial, restaram apenas 2 que cumpriam os critérios de inclusão e qualidade metodológica para análise, que demonstraram os efeitos do manitol e da solução salina hipertónica na função renal e na mortalidade bem como os efeitos das mesmas soluções no controlo da pressão intracraniana.

Conclusão: A análise dos estudos não revelou de forma clara a existência de maior eficácia da solução salina hipertónica relativamente ao manitol, no entanto revelou maiores benefícios e menos efeitos secundários da solução salina hipertónica, o que influencia a sua eficácia.

Palavras-Chave: Drenagem Ventricular Externa; Hipertensão Intracraniana; Manitol; Pressão de Perfusão Cerebral; Pressão Intracraniana; Solução Salina Hipertónica.

ABSTRACT

Introduction: The intracranial pressure control as preventing its increase, which means intracranial hypertension, it's a very important intervention from what neurocritical patient hemodynamic stabilization concerns. The close monitoring of intracranial pressure reduces the risk of aggravation of existing lesions, prevents appearance of new lesions and maintains an adequate cerebral perfusion pressure. The aggravation of those clinical patient condition increases not only the hospitalization time, but also de recovery time. Increased intracranial pressure may be corrected by using an external ventricular draining system but can also be corrected using medication so it's extremely important to search for scientific evidence of the most effective therapy to use.

Aim: This study aims to review systematically the effectiveness of hypertonic saline solution compared to mannitol in controlling intracranial pressure and side effects in critically ill patients.

Methodology: A search was carried out in the PubMed, MEDLINE and CINAHL databases and in the ProQuest repository according ti the PICOS methodology. Randomize, quasi-experimental and observational studies since 2020 were included in adult patient with mild or severe craneoencefalic trauma which hypertonic saline solution and mannitol were given to manage the intracranial pressure. The outcomes soughs were: decreased mortality; decreased risk of acute kidney injury; cerebral perfusion pressure improvement; best effect duration; shorter time to reduce intracranial pressure.

Results: From the twenty one articles initially identified in the primary research only 2 remained that met the inclusion criteria and methodological quality for analysis which demonstrated the effects of mannitol and hypertonic saline solution on renal function and mortality as well as the effects of the same solutions in intracranial pressure control-

Conclusion: The studies analysis didn't clearly reveal the existence of greater efficacy of the hypertonic saline solution compared to mannitol however it revealed greater benefits and fewer side effects of the hypertonic saline solution, which influence its effectiveness.

Key words: External Ventricular Drainage; Intracranial Hypertension; Mannitol; Cerebral Perfusion Pressure; Intracranial pressure; Hypertonic Saline Solution

INTRODUÇÃO

A seguinte RSL refere-se à temática da prevenção e/ou tratamento da hipertensão intracraniana (HIC). Embora a prescrição medicamentosa seja um ato médico, a sua administração é da responsabilidade do enfermeiro, tratando-se de uma intervenção interdependente. A importância da busca pela melhor evidência científica para culminar no melhor benefício para o doente, deve ser uma constante do enfermeiro especialista.

Lima, Ribeiro, Gonçalves, Borges e Guimarães (2019), designam a PIC como a “*pressão hidrostática do líquido cefalorraquidiano que envolve o tecido neural e a vasculatura cerebral na cavidade craniana*” (p.256), caracterizando-a como um sinal vital preponderante que reflete a harmonia entre o líquido, o sangue e o parênquima cerebral. Os mesmos autores referem que os valores normais da PIC oscilam entre 5 a 15 mmHg. Por outro lado, Cederberg, Marklund e Redebrandt (2020), consideram que os valores normais de PIC se situam entre 7 e 15 mmHg, enquanto Magalhães et al. (2020) consideram o intervalo de 10-15 mmHg para valores normais de PIC. Ou seja, o intervalo compreendido para valores normais de PIC é oscilante na literatura, sendo que o limite máximo é concordante.

Lima et al. (2019) consideram HIC quando a PIC atinge valores acima dos 20 mmHg, categorizando a HIC de quatro formas de acordo com a sua etiologia: “*HIC parenquimatosa com causa cerebral intrínseca; HIC vascular, que tem sua etiologia em distúrbios da circulação sanguínea cerebral; HIC causada por distúrbios da dinâmica do líquido cérebro-espinhal; e HIC idiopática.*” (p.256). Os mesmos autores referem que todas as doenças cerebrais agudas provocam um aumento da PIC, no entanto concedem especial destaque a: TCE, acidentes vasculares cerebrais (AVC), tumores cerebrais, cirurgias intracranianas, infeções, encefalopatia hepática, hidrocefalia, hipóxia e cetoacidose diabética.

Deste modo, este é um diagnóstico emergente pois é importante tê-lo presente aquando da abordagem ao doente neurocrítico, não só com o intuito de prevenir o agravamento de lesões já existentes, mas também com o intuito de não potenciar novas lesões, agravando a sua situação clínica e consequentemente o aumento de permanência na UCI.

Cederberg et al. (2020) descrevem a monitorização da PIC e o tratamento do seu aumento como componente fundamental do tratamento da lesão cerebral aguda, seja ela de natureza traumática ou não, uma vez que com o aumento da PIC pode existir isquemia cerebral, herniação e consequente colapso da microcirculação cerebral.

De acordo com Herrero, Carrero, Valero, Rios e Fábregas (2017), os doentes do foro neurocirúrgico são considerados de alto risco no que diz respeito a complicações neurológicas

no pós-operatório e requerem uma vigilância apertada que permita detetar alterações do estado de consciência para minimizar complicações potencialmente graves. Muitos vão ao BO para colocar um sistema de DVE e/ou cateter de PIC e tal situação exige uma reavaliação horária da PIC e da pressão de perfusão cerebral (PPC). A PPC traduz-se pelo valor da pressão arterial média (PAM) ao nível do trágus menos o valor da PIC:

$$PPC = PAM \text{ (ao nível do trágus)} - PIC$$

Magalhães et al. (2020) referem que ter uma DVE nos doentes neurocríticos é uma importante vantagem, pois além de possibilitar a avaliação contínua da PIC, permite a possibilidade de realizar a drenagem do LCR ou sangue em caso de HIC de forma a reduzir a PIC para valores normais face à situação clínica do doente, mantendo uma boa PPC.

No entanto, existem situações em que, pela ausência de DVE, a medida existente para reduzir a PIC é através de fármacos. Desta forma pretende-se descobrir qual é a eficácia da utilização de solução salina hipertónica em comparação com a utilização de manitol no controlo da pressão intracraniana e efeitos adversos no doente crítico.

Importa realçar que o controlo da PIC para prevenção do aparecimento de HIC é transversal a qualquer tipo de situação neurológica grave, seja ela traumática ou não, como acontece com a rutura de aneurismas, AVC, entre outros. No entanto, a pesquisa de estudos para a elaboração desta RSL apenas originou resultados referentes ao doente vítima de trauma.

1. METODOLOGIA

De acordo com Chandler et al. (2021), as revisões sistemáticas atendem à necessidade de basear as políticas de saúde e práticas de cuidados na melhor evidência, facultando o acesso a informações de alta qualidade, relevantes, acessíveis e atualizadas. Estas revisões foram desenvolvidas a partir da necessidade de garantir que as decisões que afetam a vida das pessoas possam ser informadas por uma compreensão completa e atualizada e visam minimizar o viés através da utilização de questões e métodos de pesquisa pré-especificados que são apresentados em protocolos e baseiam as suas descobertas em pesquisas confiáveis.

Segundo Aromataris e Munn (2020), as revisões sistemáticas de literatura apresentam no seu método diversas etapas, nomeadamente:

- 1 - Formulação da questão de revisão;
- 2 - Definição de critérios de inclusão e exclusão;
- 3 - Localização de estudos por meio de pesquisa;
- 4 - Seleção de estudos para inclusão;
- 5 - Avaliação da qualidade dos estudos;
- 6 - Extração de dados;
- 7 - Análise e síntese dos estudos relevantes;
- 8 - Apresentação e interpretação dos resultados.

Considerando as etapas do processo de realização de uma revisão sistemática de literatura supracitadas, apresentar-se-á nos capítulos seguintes a problemática do tema em estudo, seguindo-se a descrição da metodologia, a apresentação e análise dos respetivos resultados e posterior discussão dos mesmos. Por fim, este percurso metodológico terminará com uma conclusão onde se mencionam os contributos deste estudo para a prática de enfermagem.

1.1. QUESTÃO DE INVESTIGAÇÃO E OBJETIVOS

O primeiro passo na realização de uma revisão sistemática é a formulação de uma questão de investigação primária como parte do protocolo de pesquisa, em que o foco da questão é um aspeto importante a ter em consideração. A formulação de uma questão muito restrita leva à identificação de poucos estudos e a de uma questão demasiado abrangente pode dificultar o alcance de conclusões aplicáveis a uma população pelo excesso de estudos apresentados. (Wright et al. 2007)

A questão de investigação pode ser estruturada através da mnemónica PICO (população, intervenção, comparação e resultados (*outcomes*)). Estes quatro elementos são fundamentais

para a criação de uma questão de pesquisa clara e objetiva. (Centre for Reviews and Dissemination, 2009) Para além destes podemos ainda incluir o (S)/(D), ou seja, *design* ou *Study*.

Deste modo, procurou-se dar resposta à seguinte questão de investigação: Qual é a eficácia da utilização de solução salina hipertónica em comparação com a utilização de manitol no controlo da pressão intracraniana e efeitos adversos no doente crítico?.

Partindo desta questão, o objetivo desta RSL é rever sistematicamente a eficácia da utilização de solução salina hipertónica em comparação com a utilização de manitol no controlo da PIC e efeitos adversos no doente crítico.

1.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

De acordo com o Centre for Reviews and Dissemination (2009), os elementos da questão de revisão juntamente com o desenho de estudo, formulam a estratégia PICOS (População; Intervenção; Comparação; *Outcome* e *Study Design*). Esta estratégia surge como um método de definição de critérios de inclusão específicos, utilizados para selecionar estudos para a revisão sistemática.

Assim, foram definidos como critérios de inclusão:

- Participantes: doentes adultos com idade igual ou inferior a sessenta e cinco anos com TCE moderado ou grave;
- Intervenção: Utilização de solução salina hipertónica e manitol;
- Comparação: utilização de solução salina hipertónica comparativamente à utilização de manitol;
- *Outcomes*: controlo da PIC e diminuição dos efeitos adversos do uso da SSH *versus* do uso do manitol avaliados através destes indicadores: diminuição da mortalidade; diminuição do risco de desenvolvimento de lesão renal aguda; melhoria da pressão de perfusão cerebral; melhor duração do efeito e menor tempo para a redução da pressão intracraniana.
- *Study Design*: estudos controlados randomizados; estudos quasi-experimentais; estudos observacionais;
- Estudos publicados a partir de 2020, uma vez que já existe uma RSL sobre este tema publicada neste ano, pelo que cientificamente não é plausível a realização de uma revisão de literatura de estudos previamente analisados;
- Estudos publicados em português e inglês.

No que concerne aos critérios de exclusão, foram rejeitados desta pesquisa:

- Doentes em idade pediátrica;
- Estudos secundários e revisões de literatura;
- Artigos que não se encontrem disponíveis em texto completo.

1.3. ESTRATÉGIA DE PESQUISA E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A elaboração da estratégia de pesquisa é fundamental para o estudo de uma revisão sistemática de literatura. Após o desenvolvimento da questão de investigação e do protocolo, inicia-se então uma pesquisa bibliográfica.

De forma a iniciar o estudo e com o intuito de garantir a pertinência e viabilidade do mesmo, foi realizada preliminarmente uma pesquisa em duas bases de dados distintas, a *Cochrane Database of Systematic Reviews* e a Joanna Briggs Institute (JBI) *Database of Systematic Reviews and Implementation Reports*, verificando a viabilidade e pertinência da temática. Embora tenha sido encontrada uma RSL sobre a mesma temática referente a 2020, esta concluiu que a evidência científica nesta área é limitada e que seriam necessários mais estudos para a validarem. Também uma das limitações que foi relatada refere-se ao facto de do número de participantes englobados nos diversos estudos analisados ser reduzido. Face a essa situação justifica-se a pertinência de uma nova RSL referente à mesma temática embora com 1 ano de diferença.

Posteriormente, foi realizada nova pesquisa em bases de dados bibliográficas como a *PubMed*, *MEDLINE*, *CINAHL* e no repositório *ProQuest* de forma a identificar quais os termos mais recorrentes na literatura dentro da temática da revisão pretendida. Com o resultado desta pesquisa, foram definidas cinco palavras-chave que surgiram dos *Medical Subject Headings* (MeSH), nomeadamente:

- #1 MeSH “Patients”, pacientes
- #2 MeSH “Intracranial Pressure”, pressão intracraniana
- #3 MeSH “Hypertonic Saline Solution”, solução salina hipertónica
- #4 MeSH “Mannitol”, manitol
- #5 MeSH “Adverse Effects”, reações adversas

Após confirmação dos descritores MeSH supracitados, foi criada uma expressão de pesquisa com estes mesmos descritores e o booleano “AND”, que se traduziu em: [(Patients) AND (Intracranial Pressure) AND (Hypertonic Saline Solution) AND (Mannitol) AND (Adverse Effects)].

Seguiu-se então uma pesquisa nas bases de dados científicos e no repositório já mencionadas – *PubMed*, *MEDLINE*, *CINAHL* e *ProQuest* – com a expressão de pesquisa

referida, com o intuito de realizar uma busca mais profunda e direcionada à área de interesse desta revisão.

A pesquisa de artigos foi realizada durante os dias 31 de outubro de 2021 e 13 de novembro de 2021, sendo que os resultados aqui apresentados se referem à pesquisa final que decorreu no dia 11 de novembro de 2021. Foram incluídos nesta busca todos os artigos nos idiomas de português e inglês, no espaço temporal de 2 anos, isto é, desde 1 de janeiro de 2020 até à presente data e que apresentassem acesso livre a texto integral.

Deste modo a pesquisa nas bases de dados mencionadas originou um total de vinte e um resultados; 3 artigos disponíveis na *PubMed*, quinze artigos disponíveis na *ProQuest* e 3 artigos apresentados na *MEDLINE*. A base de dados *CINAHL* não apresentou nenhum resultado referente à expressão de pesquisa utilizada. Após esta pesquisa, foi averiguada a existência de duplicação de artigos, em todas as bases de dados. Verificou-se assim que o total dos 3 artigos encontrados na *PubMed* se encontrava duplicado na base de dados *MEDLINE*, restando um dezoito artigos, 3 na *PubMed* e quinze na *ProQuest*.

De seguida, procedeu-se à triagem dos dezoito artigos selecionados, através da leitura do título, leitura do resumo e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão supracitados. Desta triagem, resultaram 3 artigos de texto completo avaliados para elegibilidade, 2 presentes na base de dados *PubMed* e 1 presente no repositório *ProQuest*. Foram excluídos quinze artigos por se encontrarem fora do âmbito do tema da revisão e serem outras revisões de literatura.

Após a leitura completa dos 3 artigos, foi excluído 1 artigo por não apresentar *outcomes* estabelecidos. Assim foram selecionados 2 artigos que se constituem na amostra final de estudos incluídos na RSL, ambos presentes na base de dados *PubMed*.

A figura seguidamente apresentada (figura 1), ilustra o diagrama PRISMA que descreve o fluxo de informações ao longo das diversas fases da revisão sistemática e mapeia o número de artigos identificados, incluídos e excluídos e os motivos das exclusões.

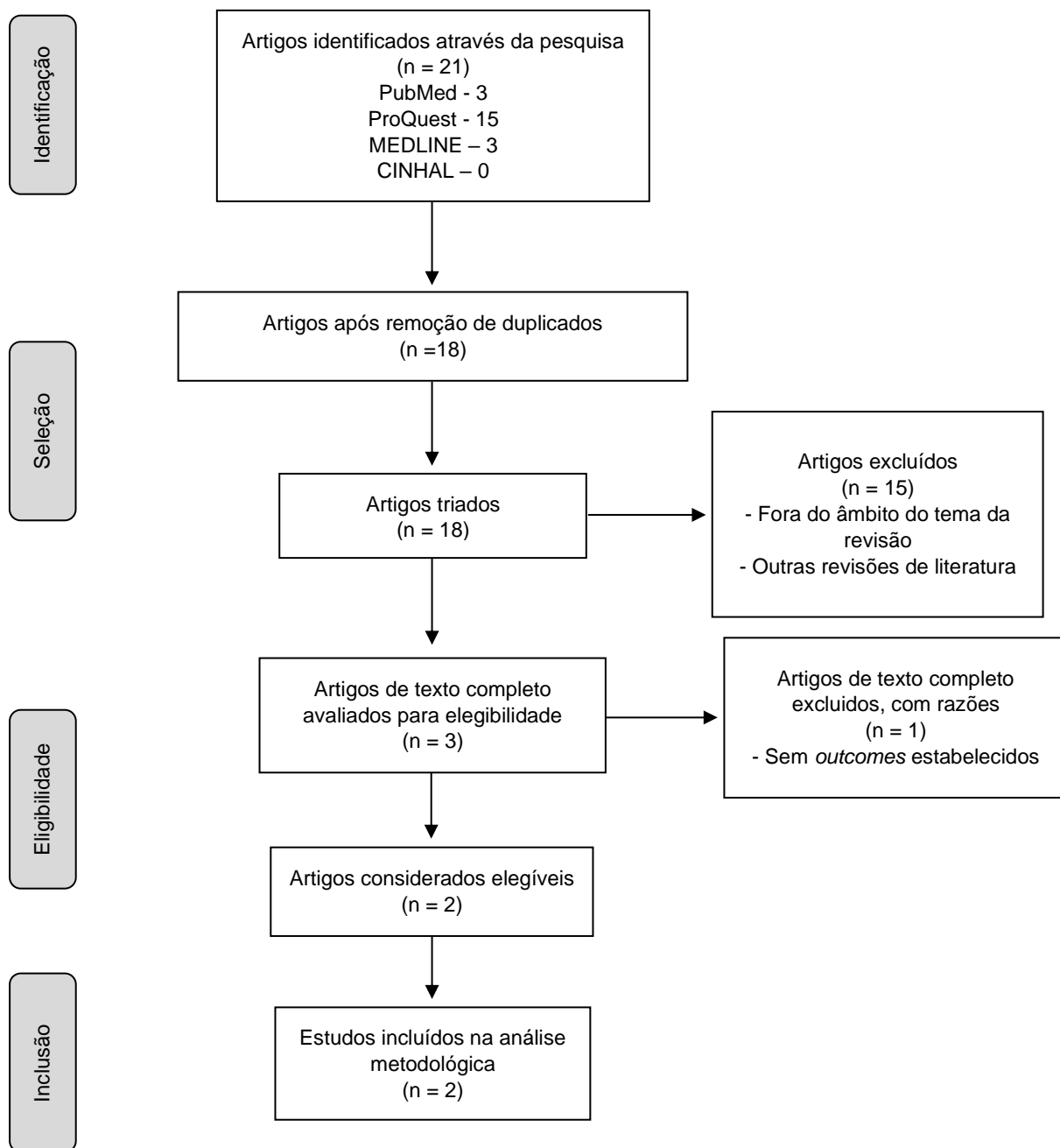


Figura 1 - Diagrama PRISMA de seleção de estudos

1.4. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ARTIGOS

Após a leitura completa dos artigos que compreendem os critérios de inclusão selecionados, efetuou-se a avaliação da qualidade metodológica destes, com o objetivo de verificar a qualidade e validade dos artigos para garantir a fiabilidade dos resultados. Para tal, recorreu-se a um instrumento preconizado pela JBI, a Lista de Verificação de Avaliação Crítica para Estudos de Caso (JBI *Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 2017), composto por 8 itens, de forma a avaliar a qualidade metodológica dos artigos selecionados, conforme é apresentado no Apêndice III.

Posto isto, concluiu-se que todos os estudos selecionados apresentam qualidade metodológica para serem incluídos nesta revisão sistemática de literatura.

2. APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

Após a realização do percurso metodológico previamente descrito, foram incluídos nesta RSL dois estudos pela sua evidência científica e que cumpriram os critérios de inclusão estabelecidos, sendo eles:

Estudo 1 (E1) – *A Post Hoc Analysis of Osmotherapy Use in the Erythropoietin in Traumatic Brain Injury Study – Associations With Acute Kidney Injury and Mortality* de Skrifvars, M. B., Bailey, M., Moore, E., Martensson, J., French, C., Presneill, J., Nichol, A., Little, L., Duranteau, J., Huet, O., Haddad, S., Arabi, Y. M., McArthur, C., Cooper, D. J., Bendel, S. e Bellomo, R. (2021) (Anexo II)

Estudo 2 (E2) – *Equimolar doses of hypertonic agents (saline or mannitol) in the treatment of intracranial hypertension after severe traumatic brain injury* de Huang, X., Yang, L., Ye, J., He, S. e Wang, B. (2020) (Anexo III)

O estudo de Skrifvars et al. (2021) debateu-se com o objetivo de compreender os possíveis efeitos do manitol e da SSH na função renal e no risco de mortalidade. Este incluiu quinhentos e sessenta e oito doentes com idade inferior a sessenta e cinco anos que se encontravam em diversas UCI de sete países diferentes com TCE moderado ou grave, durante quarenta e oito horas, sem lesão renal aguda (LRA) e dos quais quarenta e três (7%) receberam manitol e cento e setenta (29%) receberam solução salina hipertónica (SSH). Os critérios de exclusão deste estudo foram: doentes com GCS <3; com previsão de morte iminente (<24h); hipertensão não controlada; história de trombose venosa profunda ou tromboembolismo pulmonar; distúrbios da coagulação; hipersensibilidade a alguma das substâncias administradas; história de enfarte agudo do miocárdio no último ano; história de epilepsia; doença renal crónica e lesão da espinal-medula.

Os dados registados diariamente incluíram os valores séricos de creatinina; a quantidade e concentração de manitol e SSH infundida diariamente; a monitorização da PIC e a utilização da hipotermia ou hiperventilação terapêuticas.

Dos quinhentos e sessenta e oito participantes do estudo, cento e oitenta e três (32%) receberam tratamento osmótico ao longo dos dois primeiros dias. Destes, cento e quarenta (77%) apenas receberam SSH; treze (7%) receberam apenas manitol e trinta (16%) receberam ambas as soluções hipertónicas.

Segundo a avaliação da função renal nos pacientes que realizaram ou não tratamento osmótico, verificou-se que ocorreu lesão renal aguda em quinze dos quarenta e três (35%) pacientes que realizaram tratamento com manitol em comparação com aqueles que não

receberam nenhum tratamento osmótico com manitol, cinquenta e sete dos quinhentos e vinte e cinco (10%) participantes.

No que diz respeito à sobrevivência dos participantes, o estudo de Skrifvars et al. (2021) demonstra que os pacientes que receberam tratamento com manitol ou SSH apresentam maior taxa de mortalidade, quer no tempo de permanência na UCI (28% dos pacientes que usaram manitol, contra 9% que não usaram; e 18% dos utentes que utilizaram SSH, contra os 7% que não utilizaram), quer no restante período de internamento (33% dos pacientes que usaram manitol, contra 10% que não usaram; e 19% dos utentes que utilizaram SSH, contra os 9% que não utilizaram).

Os autores deste estudo encontraram uma associação entre o uso precoce do manitol e LRA com o aparecimento de risco associado à dose do manitol. No que diz respeito à solução salina hipertónica, não foi encontrada qualquer associação. Em contrapartida, demonstraram que ambas as soluções osmóticas estão relacionadas com o aumento da mortalidade, quando utilizadas ao controlar a gravidade e complexidade do tratamento do TCE.

Por fim, este estudo conclui que: nos pacientes vítimas de TCE, o uso de manitol está relacionado com o aumento da incidência de LRA e que a utilização de SSH pode ser uma opção mais segura do que a utilização de manitol no tratamento da hipertensão craniana, especialmente na presença de doentes com patologia renal de base ou com fatores de risco para o desenvolvimento de LRA.

O estudo de Huang et al. (2020) englobou uma amostra de oitenta participantes, com idade superior a dezoito anos e com TCE grave que se encontravam em UCI, incluindo quatrocentos e trinta e sete casos de hipertensão intracraniana. O objetivo deste estudo foi analisar a eficácia da administração repetida de bólus de manitol e SSH em doses osmóticas similares para tratar a HIC, em pacientes com TCE grave.

A escolha do agente osmótico para o tratamento inicial da HIC foi aleatória, sendo alternado em todos os episódios subsequentes de hipertensão intracraniana e para cada paciente. Ao longo do estudo foram monitorizadas a PIC, a PAM, a pressão venosa central (PVC) e a PPC, desde o início da administração de cada agente osmótico até ao retorno da PIC aos 20 mmHg. Foi ainda monitorizada a duração do efeito da redução da PIC, a máxima redução da mesma, o sódio sérico e a osmolaridade plasmática e os efeitos adversos, de forma a manter a segurança na administração de doses repetidas de manitol e solução salina hipertónica.

No que diz respeito ao efeito da administração de manitol e SSH na diminuição da PIC e na melhoria da PPC, este estudo mostra-nos que ambas as substâncias apresentaram um efeito

semelhante e significativo. Observou-se também que a PAM e a PVC sofreram ligeiras alterações após a administração dos solutos, mas sem diferença significativa entre eles.

Os autores deste estudo observaram ainda que a média dos níveis séricos de sódio aumentaram de 141.8 milimol por Litro (mmol/L) para 143.5 mmol/L ao fim de 3 horas com a administração de solução salina hipertónica, ao contrário do que se observou com a administração de manitol, em que os níveis desceram de 142.3 mmol/L para 141.5 mmol/L. No que concerne à osmolaridade sérica, foi observada a mesma tendência em ambas as situações: ocorreu um aumento significativo após trinta minutos do início da administração das soluções, mas que diminuiu para o nível preliminar após 3 horas.

Por fim, os resultados deste artigo demonstram que os pacientes receberam duzentas e trinta e seis doses de SSH – das quais duzentas e vinte e oito foram efetivas na diminuição da PIC (97%), e duzentas e vinte e uma doses de manitol – das quais duzentas e nove se mostraram efetivas da diminuição da PIC (95%). No que diz respeito à duração do efeito, Huang et al. (2021) mostram-nos que a administração de SSH permite uma durabilidade maior relativamente à administração de manitol (5.1 horas contra 4.4 horas).

Em suma, este estudo conclui que a administração de SSH e manitol em doses equimolares apresenta um efeito semelhante e significativo na diminuição da PIC e na melhoria da PPC. Ainda assim, os resultados apresentados neste estudo demonstram que a proporção de doses eficazes de SSH utilizadas na redução da PIC é ligeiramente maior que o manitol.

Assim sendo, encontra-se no Apêndice IV a tabela de apresentação destes resultados, de acordo com a metodologia PICOS, previamente definida nesta RSL.

3. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

De acordo com a literatura, a HIC pode ser tratada com terapia hiperosmolar, embora não existam evidências fortes sobre qual o agente apropriado, a forma de administração (contínua ou em bólus) ou o tempo. (Vella, Crandall e Patel, 2017)

Tendo em conta a questão de investigação formulada para esta RSL e com base na análise de ambos os estudos relacionados com a utilização de solução salina hipertónica e manitol no controlo da PIC, não é possível afirmar com clareza que a SSH seja mais eficaz na redução da PIC que o manitol. Ainda existem dúvidas quanto à efetividade a curto e longo prazo do uso deste tipo de solução hipertónica comparativamente a outros agentes osmóticos, nomeadamente o manitol.

Tanto Skrifvars et al. (2020), como Huang et al. (2021), desenvolveram estudos comparativos entre a utilização de manitol e de SSH, no entanto, recorrendo a metodologias diferentes. Se por um lado Skrifvars et al. (2020) utilizou como amostra dois grupos distintos: doentes que receberam manitol *versus* doentes que receberam solução salina hipertónica; Huang et al. (2021) utilizou como população do seu estudo doentes que receberam doses alternadas de manitol e SSH.

No E1, intitulado *A Post Hoc Analysis of Osmotherapy Use in the Erythropoietin in Traumatic Brain Injury Study – Associations With Acute Kidney Injury and Mortality*, os autores desenvolveram um trabalho em que pretenderam compreender os possíveis efeitos destas duas soluções hipertónicas no risco de mortalidade e no desenvolvimento de lesão renal aguda.

Por outro lado, o estudo de Huang et al. (2021) intitulado *Equimolar doses of hypertonic agents (saline or mannitol) in the treatment of intracranial hypertension after severe traumatic brain injury*, visa analisar a eficácia do manitol e da SSH nos doentes com PIC.

Em ambos os estudos, verifica-se que os autores estão em concordância no que diz respeito ao uso destes dois agentes osmóticos, especialmente nos benefícios a curto e longo prazo da solução salina hipertónica relativamente ao manitol, embora os estudos apresentem algumas limitações que inevitavelmente podem comprometer os resultados apresentados.

Não existiu uma aproximação direta nos *outcomes* obtidos nos dois estudos. Na base das diferenças apresentadas podem estar as metodologias utilizadas e a realização dos estudos com objetivos distintos. No E1, os resultados apresentados mostraram que a utilização precoce do manitol em doentes com TCE moderado ou grave está relacionada com o aumento da incidência da LRA, contrariamente ao que se observou com a utilização da SSH. Assim, a

SSH parece ser uma opção mais segura no tratamento da HIC, especialmente em pacientes que apresentem previamente fatores de risco para o desenvolvimento de LRA. Por sua vez, do E2, concluiu que a administração de bólus de manitol ou SSH apresentam uma eficácia semelhante no que concerne à diminuição da PIC e à melhoria da PPC. Não obstante, a proporção de doses eficazes de SSH na redução da PIC foi maior (ainda que ligeiramente) relativamente ao manitol.

Apesar de Skifvars et al. (2020) basearam o seu estudo nos efeitos adversos do manitol e da SSH a nível da função renal e na mortalidade, este apresenta uma contribuição significativa para a reflexão acerca dos benefícios da utilização destes dois agentes osmóticos e, conseqüentemente, da eficácia dos mesmos no tratamento da HIC.

Em contrapartida, Huang et al. (2021) direcionaram o seu estudo para a eficácia das duas substâncias osmóticas para o tratamento da HIC no doente crítico com TCE grave. Estes autores tiveram em conta diversas variáveis de forma a obter um resultado o mais confiável possível, variáveis essas: redução da PIC, tempo até à obtenção da PIC mais baixa, duração do efeito e a eficácia das doses de forma isolada.

Embora ambos os estudos tenham gerado *outcomes* credíveis, os mesmos devem ser encarados com precaução. Os autores foram coerentes no que diz respeito à existência de limitações encontradas ao longo do trabalho desenvolvido. Se por um lado os autores do E1 atentam que não foram consideradas muitas das variáveis potencialmente relevantes para o desenvolvimento da LRA e que o tamanho da amostra exposta à administração de manitol foi limitado, os autores do E2 consideraram que a administração de manitol e SSH de forma alternada aos pacientes pode ter influenciado os resultados desta investigação. Em ambos os estudos, concluiu-se que o desenvolvimento de estudos clínicos randomizados de maiores dimensões seriam importantes para a validação dos resultados obtidos.

Ao analisar a literatura científica selecionada para esta RSL, é possível afirmar que as conclusões destes dois estudos acabaram por ser bastante pertinentes para dar resposta à questão de investigação deste trabalho. Apesar do E2 apresentar conclusões mais relacionadas com a temática desta revisão de literatura, também o E1 apresentou um conteúdo bastante interessante e adequado para conseguir obter vantajosas conclusões para esta RSL.

Sendo a temática do tratamento osmótico com SSH no controlo da PIC relativamente recente, existem ainda poucos estudos descritivos dos benefícios desta opção de tratamento em detrimento do uso de manitol. Ainda assim, é possível concluir que a SSH apresenta riscos menores para os doentes e uma maior eficácia que o manitol.

Em suma, verificou-se através da análise detalhada dos dois estudos selecionados para esta RSL, que a existência de trabalhos que procurem dar resposta à eficácia dos diferentes agentes osmóticos essenciais no controlo da pressão intracraniana é diminuta. É imperativa a aposta na investigação desta temática, com vista na melhoria clínica do doente com TCE moderado ou grave e também na melhoria dos cuidados de enfermagem prestados, privilegiando os ganhos em saúde para o doente.

CONCLUSÃO

Sendo a PIC um parâmetro fundamental no doente com TCE grave em que o seu aumento pode provocar danos irreversível ou até mesmo a morte, é necessário que os doentes com este diagnóstico sejam abordados de forma estruturada e recebam o tratamento mais adequado. De entre os tratamentos existentes, encontra-se a utilização de agentes osmóticos, que tem vindo a ser alvo de maior atenção ao longo do tempo.

Assumindo o interesse pelo doente neurocrítico e de acordo com as vivências experimentadas ao longo dos diversos EC, particularmente no EC III, esta foi uma temática que principiou bastante importância, quer pela sua pertinência nos cuidados intensivos ao doente crítico do foro neurológico, quer pela pouca informação disponibilizada acerca do uso da SSH em detrimento do manitol no tratamento da HIC e, conseqüentemente, no controlo da PIC.

Embora a questão de investigação desta RSL não tenha sido diretamente formulada tendo em conta a prática de enfermagem ou as intervenções autónomas do enfermeiro, importa realçar que, apesar da escolha da opção terapêutica ser uma decisão médica, cabe ao enfermeiro especialista alicerçar as suas intervenções em conhecimento válido, atual e pertinente, sejam estas intervenções autónomas ou interdependentes.

Com a realização desta RSL, procurou-se compreender qual a eficácia da SSH relativamente ao manitol no controlo da pressão intracraniana. Através do percurso metodológico realizado e da análise dos estudos encontrados foi possível concluir que os benefícios da SSH se sobrepõem aos benefícios do manitol, não só no que diz respeito aos efeitos secundários apresentados a curto e longo prazo, mas também no que concerne aos efeitos imediatos apresentados no controlo da PIC.

Constataram-se algumas limitações ao longo da elaboração desta RSL, que podem ter restringido os resultados apresentados, como a realização da pesquisa em apenas dois idiomas e a seleção de artigos apenas disponíveis em texto completo e acesso livre. É importante ainda ressaltar a dificuldade em encontrar artigos que comparem a utilização dos vários agentes osmóticos no controlo da PIC por ser um tópico ainda com pouca investigação até ao momento.

Considera-se assim, que o investimento na produção científica nesta temática em particular deverá ser incrementado de forma a promover uma prática baseada na evidência científica mais recente.

Por fim, acredito que o desenvolvimento deste trabalho de investigação permitiu não só o meu crescimento a nível profissional como também a nível pessoal e académico. Não descurando

as dificuldades sentidas ao longo da elaboração desta RSL, são evidentes as aprendizagens que daí surgiram.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aromataris, E., & Munn, Z. (2020). JBI Manual for Evidence Synthesis. Obtido de <https://synthesismanual.jbi.global>
- Bettinelli, L., Pomatti, D., & Brock, J. (2010). Invasão da privacidade em pacientes de uti: percepções de profissionais. *4(1)*, pp. 44-50. Obtido de <http://www.saocamilo-sp.br/pdf/bioethikos/73/44a50.pdf>
- Car, L., Kyaw, B., & Atun, R. (3 de setembro de 2018). The role of eLearning in health management and leadership capacity building in health system: a systematic review. *Human Resources for Health, 16(1)*, pp. 1-9. doi:10.1186/s12960-018-0305-9
- Carvalho, A., Carvalho, P., Souza, G., Resende, M., Pereira, S., & Carvalho, S. (Agosto de 2018). A conduta ética dos profissionais de enfermagem: uma revisão. *REAS, Revista Eletrônica Acervo Saúde, 11*, pp. 1709-1716. doi:DOI: 10.25248/REAS174_2018
- Cavaco, V., José, H., & Lourenço, I. (jun de 2013). COMUNICAR COM A PESSOA SUBMETIDA A VENTILAÇÃO MECÂNICA INVASIVA: QUE ESTRATÉGIAS? - REVISÃO SISTEMÁTICA. *Revista de Enfermagem UFPE On Line, 7(5)*, pp. 4535-4543. Obtido de <https://repositorio.ucp.pt/bitstream/10400.14/13920/1/Comunicar%20com%20a%20pessoa%20submetida%20a%20ventilação%20mecânica%20invasiva.pdf>
- Cederberg, D.; Marklund, N.; Redebrandt, H.N. (2020). Extreme intracranial pressure elevation > 90 mmHg in an awake patient with primary CNS lymphoma - case report. *Acta Neurochirurgica, 162*, pp. 1819-1823. doi:<https://doi.org/10.1007/s00701-020-04231-x>
- Centre for Reviews and Dissemination, U. o. (january de 2009). CRD's guidance for undertaking reviews in health care. Obtido de https://www.york.ac.uk/media/crd/Systematic_Reviews.pdf
- Chandler, J., Cumpston, M., Thomas, J., J.P.T., H., Deeks, J., & Clarke, M. (2021). Chapter I: Introduction. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Obtido de <https://training.cochrane.org/handbook/current>
- Deodato, S. (2010). Supervisão de Cuidados: Uma estratégia curricular em Enfermagem. (Percursos, Ed.) (18), pp. 3-7. Obtido de https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/9227/1/Revista%20Percursos%20n18_Supervisão%20de%20cuidados%20-%20uma%20estratégia%20curricular%20em%20enfermagem.pdf
- DGS. (2 de fevereiro de 2017). Norma N°001/2017. pp. 1-8. Obtido de <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0012017-de-08022017-pdf.aspx>
- Direção-Geral da Saúde (DGS). (fevereiro de 2016). Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos em Números - 2015. Obtido de <https://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/portugal-controlo-da-infecao-e-resistencia-aos-antimicrobianos-em-numeros-2015-pdf.aspx>
- Fernandes, S., & Tareco, E. (setembro de 2016). Sistemas de informação como indicadores de qualidade na saúde. Uma revisão de níveis de abordagem. *Revista Ibérica de Sistemas y Tecnologías de Información(19)*, pp. 32-45. Obtido de <https://core.ac.uk/download/pdf/216333935.pdf>
- Fradique, M., & Mendes, L. (2013). Efeitos da liderança na melhoria da qualidade dos cuidados de enfermagem. *Revista de Enfermagem Referência, III Série(10)*, pp. 45-53. Obtido de https://www.researchgate.net/publication/256463126_Efeitos_da_lideranca_na_melhoria_da_qualidade_dos_cuidados_de_enfermagem
- Galinha de Sá, F., Botelho, M., & Henriques, M. (2015). Cuidar da Família da Pessoa em Situação Crítica: A Experiência do Enfermeiro. *19(1)*, pp. 31-46. Obtido de http://pensarenfermagem.esel.pt/files/PE_19_1sem2015_31_46.pdf
- Herrero, S.; Carrero, E.; Valero, R.; Rios, J.; Fábregas, N. (2017). Monitoramento de pacientes neurocirúrgicos no pós-operatório utilidade dos escores de avaliação neurológica e do índice bispectral. *REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA, 67(2)*, pp. 153-165. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bjan.2016.12.001>

- Hua, F., Xie, H., Worthington, H., Furness, S., Zhang, Q., & Li, C. (2016). Oral hygiene care for critically ill patients to prevent ventilator-associated pneumonia (Review). *Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10(CD008367). Obtido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6460950/pdf/CD008367.pdf>
- Huang, X., Yang, L., Ye, J., He, S., & Wang, B. (2020). Equimolar doses of hypertonic agents (saline or mannitol) in the treatment of intracranial hypertension after severe traumatic brain injury. *Medicine*, 99(38). Obtido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7505304/>
- Lei n.º 15/2014 de 21 de março. (2014). Diário da República, 1.ª série — N.º 57 — 21 de março de 2014. pp. 2127-2131. Obtido em 20 de nov. de 2021, de <http://www.acss.min-saude.pt/wp-content/uploads/2016/07/Direitos-e-deveres-dos-Utentes.pdf>
- LEI NO 156/2015 DE 16 DE SETEMBRO DE 2015 DA ASSEMBLEIA DA REPÚBLICA. (2015). Segunda alteração ao Estatuto da Ordem dos Enfermeiros, conformando-o com a Lei n.º 2/2013, de 10 de janeiro, que estabelece o regime jurídico de criação, organização e funcionamento das associações públicas profissionais. *Diário da República: 1ª série, No 181 (2015)*, pp. 8059-8105. Obtido em 12 de Nov. de 2021, de <https://files.dre.pt/1s/2015/09/18100/0805908105.pdf>
- Lima, M.L.S.; Ribeiro, K.R.A.; Gonçalves, F.A.F.; Borges, M.M.; Guimarães, N.N. (jan/mar de 2019). Assistência de enfermagem na monitorização da pressão intracraniana em pacientes neurocríticos. *Revista Online de Pesquisa: Cuidado é Fundamental*, 11(1), pp. 255-262. Obtido de http://www.seer.unirio.br/index.php/cuidadofundamental/article/view/6855/pdf_1
- Magalhães, J.M.P.L.; Ferreira, A.K.S.; Maciel, C.F.; Silva, C.D.B.; Santos de Melo, J.; Dias, K.S.; Santos, M.V.C.; Damasceno, M.V.S. (jan. de 2021). Vivências de enfermeiros em uma unidade de terapia intensiva neurológica. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(1), pp. 874-881. Obtido de <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/22902/18381>
- Magalhães, J.M.P.L.; Maciel, C.F.; Silva, C.D.B.; Santos de Melo, J.; Dias, K.S.; Silva, K.O.; Damasceno, M.V.S.; Meneses, S.M.O.C. (set./out. de 2020). Cuidados de enfermagem na manipulação do cateter de DVE e PIC através do relato de um caso clínico. *Brazilian Journal of Health Review*, 3(5), pp. 15243-15252. Obtido de <https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/18832/15161>
- Mello de Pinto, D.; Schons, E.S.; Busanello, J.; Zavarese da Costa, V. (2015). Segurança do paciente e a prevenção de lesões cutâneo-mucosas associadas aos dispositivos invasivos nas vias aéreas. *Journal of School of Nursing - University of São Paulo*, 49(5), pp. 775-782. doi:10.1590/S0080-623420150000500010
- Mororó, D., Enders, B., Lira, A., Braz da Silva, C., & Paiva de Menezes, R. (2017). Análise conceitual da gestão do cuidado em enfermagem no âmbito hospitalar. *Acta Paul Enferm.*, 3(30), pp. 323-332. Obtido de <https://www.scielo.br/j/ape/a/KkrK5LqytwSghLpg3vFzvbj/?format=pdf&lang=pt>
- Mussi, F. C. (Agosto de 1996). CONFORTO: REVISÃO DE LITERATURA. (R. E. USP, Ed.) 30(2), pp. 254-266. Obtido de <http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v30n2/v30n2a06>
- Ordem dos Enfermeiros (OE). (Dezembro de 2001). PADRÕES DE QUALIDADE DOS CUIDADOS DE ENFERMAGEM - Enquadramento Conceptual - Enunciados Descritivos. *Conselho de Enfermagem*. Obtido de <https://www.ordemenfermeiros.pt/media/8903/divulgar-padroes-de-qualidade-dos-cuidados.pdf>
- Ordem dos Enfermeiros. (2015). Estatuto da Ordem dos Enfermeiros e REPE. Obtido de https://www.ordemenfermeiros.pt/arquivo/publicacoes/Documents/nEstatuto_REPE_29102015_VF_site.pdf
- Ordem dos Enfermeiros. (2018). Regulamento n.º 429/2018 - Regulamento de competências específicas do enfermeiro especialista em Enfermagem Médico- Cirúrgica na Área de Enfermagem à Pessoa em Situação Crítica... *Diário da República, 2.ª série — N.º 135 — 16 de julho de 2018*, pp. 19359-19370. Obtido em 25 de nov. de 2021, de <https://www.ordemenfermeiros.pt/media/8732/médico-cirurgica.pdf>
- Ordem dos Enfermeiros. (2019). Regulamento N.º 140/2019 - Regulamento das Competências Comuns do Enfermeiro Especialista. *Diário da República, 2.ª série — N.º 26 — 6 de fevereiro de 2019*, pp. 4744-4750. Obtido em 10 de nov. de 2021, de <https://www.ordemenfermeiros.pt/media/10778/0474404750.pdf>

- Padilha, K., Sousa, R., Miyadahira, A., Cruz, D., Vattimo, M., Kimura, M., . . . Ducci, A. (2005). Therapeutic intervention scoring system-28 (TISS-28): diretrizes para aplicação. *Rev Esc Enferm USP*, 39(2), pp. 229-233. Obtido de <http://www.scielo.br/pdf/reeusp/v39n2/14.pdf>
- Pereira de Melo, R., & Freitas, H. (junho de 2006). Portfólio: uma estratégia utilizada na avaliação das aprendizagens - Perspectiva dos estudantes de enfermagem na disciplina de Administração e Gestão em Enfermagem. *Revista Referência II.ª Série(2)*. Obtido de <http://www.index-f.com/referencia/2006pdf/63-2006-jun.pdf>
- Pereira, M. R. (2012). A Promoção do Autocuidado na Pessoa em Processo de Transição. *Escola Superior de Enfermagem de Coimbra*. Obtido de <http://repositorio.esenfc.pt/?url=WTkOhr>
- Peres, M.A.A.; Paim, L.; Brandão, M.A.G. (2020). Professional Autonomy as Centrality in Best Practices in Nursing. *Revista Brasileira de Enfermagem (REBEn)*, 73(2). doi:<https://doi.org/10.1590/0034-7167-2018-0373>
- REGULAMENTO NO 743/2019 DE 25 DE SETEMBRO DE 2019 DA ORDEM DOS ENFERMEIROS. (2019). Regulamento da Norma para Cálculo de Dotações Seguras dos Cuidados de Enfermagem. *Diário da República: 2.ª série, PARTE E, No 184*, pp. 128-155. Obtido em 10 de nov. de 2021, de <https://files.dre.pt/2s/2019/09/184000000/0012800155.pdf>
- Serrano, M. T. P.; Carneiro da Costa, A. S. M.; Nunes da Costa, N. M. V. (Março de 2011). Cuidar em Enfermagem: como desenvolver a(s) competência(s). *III Série(3)*, pp. 15-23. Obtido de <http://www.scielo.mec.pt/pdf/ref/vserIIIn3/serIIIn3a02.pdf>
- Skrifvars, M., Bailey, M., Moore, E., Mårtensson, J., French, C., Presneill, J., . . . Bellomo, R. (April de 2021). A Post Hoc Analysis of Osmotherapy Use in the Erythropoietin in Traumatic Brain Injury Study-Associations With Acute Kidney Injury and Mortality. *Critical Care Medicine*, 49(4), pp. e394–e403. Obtido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7963441/>
- Souza, L., Mota, V., Carvalho, A., Corrêa, R., Libério, S., & Lopes, F. (2017). Association between pathogens from tracheal aspirate and oral biofilm of patients on mechanical ventilation. *Braz. Oral Res.*, 31, pp. 1-9. Obtido de <http://www.scielo.br/pdf/bor/v31/1807-3107-bor-31-1807-3107BOR-2017vol310038.pdf>
- The Joanna Briggs Institute. (2017). Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews - Checklist for Case Reports. Obtido de https://jbi.global/sites/default/files/2019-05/JBI_Critical_Appraisal-Checklist_for_Case_Reports2017_0.pdf
- Vella, M., Crandall, M., & Patel, M. (october de 2017). Acute Management of Traumatic Brain Injury. *Surg Clin North Am*, 97(5), pp. 1015-1030. Obtido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5747306/pdf/nihms883273.pdf>
- Wright, R., Brand, R., Dunn, W., & Spindler, K. (February de 2007). How to Write a Systematic Review. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 455, pp. 23-29. Obtido de https://journals.lww.com/clinorthop/Fulltext/2007/02000/How_to_Write_a_Systematic_Review.7.aspx

APÊNDICES

APÊNDICE I – Passagem de Turno UCI

CAMA: ____ NOME: _____

CAMA: ____ NOME: _____

MOTIVO DE INTERNAMENTO: _____

MOTIVO DE INTERNAMENTO: _____

HORAS	TA	FC	SpO ₂	BMT	TEMP.	PVC
(Anterior)						

HORAS	TA	FC	SpO ₂	BMT	TEMP.	PVC
(Anterior)						

VENTILAÇÃO:		
TOT:	Nível:	
Modo Ventilatório:		
Parâmetros Ventilatórios	TURNO ANTERIOR	TURNO ATUAL
FIO ₂		
CO ₂		
FR		
PEEP		
V _{TOTAL}		
V _{MINUTO}		

H O R A S	ENTRADAS				SAÍDAS	
	Perf.	Med.	Soros	Outros	DU	Outros

VENTILAÇÃO:		
TOT:	Nível:	
Modo Ventilatório:		
Parâmetros Ventilatórios	TURNO ANTERIOR	TURNO ATUAL
FIO ₂		
CO ₂		
FR		
PEEP		
V _{TOTAL}		
V _{MINUTO}		

H O R A S	ENTRADAS				SAÍDAS	
	Perf.	Med.	Soros	Outros	DU	Outros

PERFUSÕES:

<2,1cc/h → 24h
>2,1cc/h e <4,2cc/h → 12h/12h
>4,2 cc/h e 7cc/h → 1x turno

Outras observações:

PERFUSÕES:

<2,1cc/h → 24h
>2,1cc/h e <4,2cc/h → 12h/12h
>4,2 cc/h e 7cc/h → 1x turno

Outras observações:

APÊNDICE II – Cuidados de enfermagem ao doente com cateter venoso central (CVC)

CATETER VENOSO CENTRAL

Intervenção de Enfermagem



Como utilizar cada Lúmen do Cateter Venoso Central (CVC)?

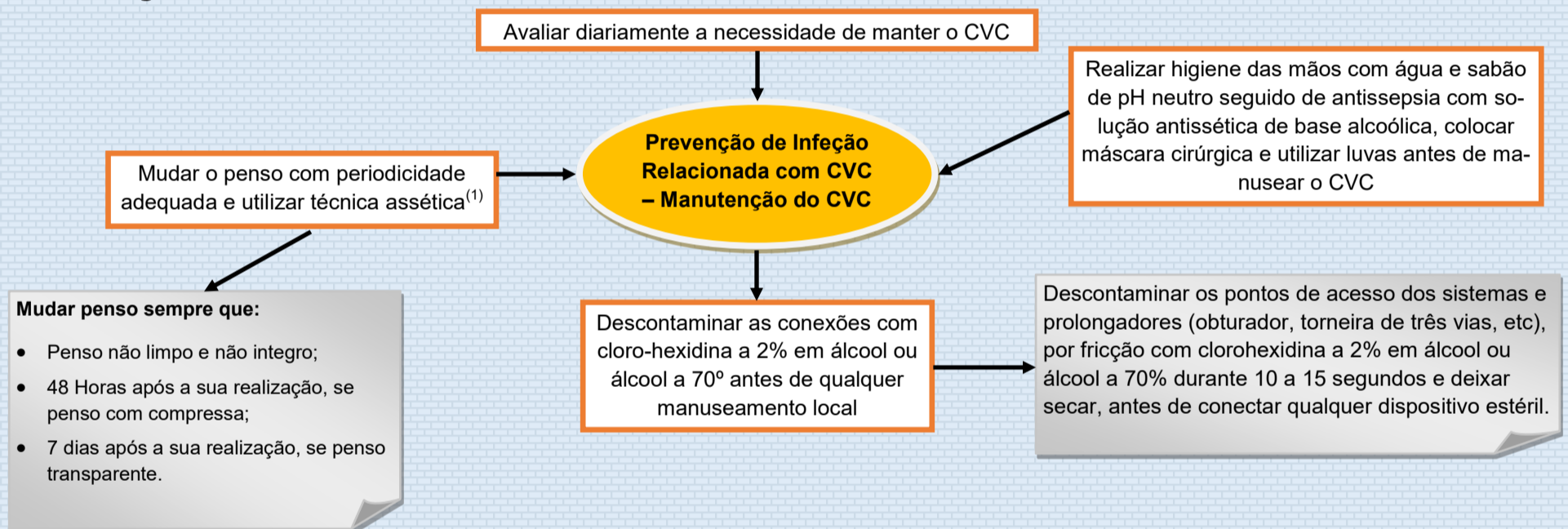
LÚMEN PROXIMAL	⇒ Colheitas de Sangue ^(*) ; ⇒ Medicação (perfusões) e soluções eletrolíticas; ⇒ Nutrição Parentérica (no caso de CVC de duplo lúmen).
LÚMEN MEDIAL	⇒ Soluções Lipídicas (Propofol e Etomidato) - lúmen isolado; ⇒ Soluções eletrolíticas; ⇒ Medicação em perfusão (sedação, relaxantes musculares); ⇒ Nutrição Parentérica (lúmen isolado).
LÚMEN DISTAL	⇒ Medicação vasoativa (aminas); ⇒ Sangue e Hemoderivados; ⇒ Colóides e expansores do plasma; ⇒ Soluções eletrolíticas; ⇒ Medicação em bólus; ⇒ Monitorização da Pressão Venosa Central.

(*) Colheitas de sangue:

- Usar técnica asséptica;
- Encerrar os restantes lúmens (preferencialmente, e sempre que a situação hemodinâmica do utente o permita);
- Desperdiçar os primeiros 6cc aspirados;
- Limpar o lúmen com 10cc de NaCl 0,9% após a colheita;
- Por rotina não colher hemoculturas por esta via.

Nota: Apesar destas indicações sobre os lúmens a utilizar na administração de terapêutica, há que ter sempre em conta as possíveis incompatibilidades farmacológicas, pelo que em caso de dúvida, por uma questão de segurança do doente e do profissional, aconselha-se o contacto com os Serviços Farmacêuticos da Unidade Hospitalar.

Manutenção do CVC:



(1) Realização do Penso:

1. Realizar higiene das mãos com água e sabão de pH neutro seguido de fricção com solução antisséptica de base alcoólica e colocar máscara cirúrgica antes da preparação do material;
2. Posicionar a cabeça do doente para o lado oposto ao local onde está inserido o CVC, e se necessário, colocar também máscara cirúrgica ao doente;
3. Realizar higiene das mãos com água e sabão de pH neutro seguido de fricção com solução antisséptica de base alcoólica e utilizar luvas limpas para a remoção do penso;
4. Realizar higiene das mãos com água e sabão de pH neutro seguido de fricção com solução antisséptica de base alcoólica e utilizar luvas esterilizadas;
5. Se existir matéria orgânica no local de inserção do CVC ou na área circundante, utilizar antissepsia do local com cloro-hexidina 2% em álcool isopropílico a 70%;
6. Limpeza com compressa embebida em NaCl 0,9% (no sentido do local de inserção para a periferia com uma só passagem);
7. Utilizar uma compressa seca, no mesmo sentido, para secar o local;
8. Colocar penso estéril semipermeável (se hemorragia/exsudado no local de inserção, realizar o penso com uma compressa esterilizada dobrada em 4 de forma a ocluir o local de inserção);
9. Datar o penso.

Outros cuidados a ter em conta:

- a) Durante a colocação do CVC, se houver um lúmen que à partida não vá ser utilizado, este deve ser preenchido com NaCl 0,9% e colocada uma válvula antirrefluxo que deve ser retirada antes de serem iniciadas infusões;
- b) **Manter os acessos das torneiras tapados quando não estão a ser utilizados;**
- c) **Sempre que se manipularem tampas ou válvulas antirrefluxo, estes devem ser substituídos;**
- d) Aquando do banho do doente de chuveiro, o **CVC e todas as conexões devem ser protegidas com material impermeável**, e o penso deve ser realizado após os cuidados de higiene;
- e) Os sistemas, torneiras e prolongamentos **não devem ser substituídos** com uma frequência <96h, **exceto: sistemas de administração de sangue/hemoderivados** (em que os sistemas devem ser substituídos após o término das transfusões); **emulsões lipídicas** (incluem a alimentação parentérica caso seja lipídica), que **devem ser substituídos a cada 24h** após iniciar a perfusão; **sistemas e conexões de administração de propofol** que devem **ser substituídas a cada 6 a 12h** após iniciar a perfusão; Soluções eletrolíticas/terapêutica específica salvo indicação do Fabricante e/ou Serviços Farmacêuticos;
- f) **Administrar bólus de 10cc de NaCl 0,9% sempre:** após colheitas de sangue; mudança do modo contínuo de administração de terapêutica para o modo intermitente; no caso do lúmen se encontrar em modo de uso intermitente, imediatamente após administração de medicação em bólus e/ou pelo menos a cada 8h;
- g) **Não heparinizar os lúmens** que não estão a ser utilizados, salvo **indicação médica**, e caso se realize heparinização, esta deve ser precedida de um bólus de NaCl 0,9%;
- h) Se sinais inflamatórios no local de inserção: **informar o Médico e não administrar antibióticos tópicos;**
- i) No caso de ser necessário remover o CVC por suspeita de infecção associada a este, o procedimento deve cumprir o protocolo instituído no Centro Hospitalar.

POSTER REALIZADO POR:

Enf.ª Catarina Madeira Nº5180023 (Aluna do 7ºCurso de MEPSC da ESS do IPL) sob a orientação da
Enf.ª Especialista Cláudia Gomes a exercer funções no SUP do CHULC.

APÊNDICE III – Tabelas de avaliação da qualidade dos artigos

Aplicação do Instrumento de Avaliação Crítica de Estudos de Caso ao Estudo: *A Post Hoc Analysis of Osmotherapy Use in the Erythropoietin in Traumatic Brain Injury Study – Associations With Acute Kidney Injury and Mortality* de Skrifvars, M.B., Bailey, M., Moore, E., Martensson, J., French, C., Presneill, J., Nichol, A., Little, L., Duranteau, J., Huet, O., Haddad, S., Arabi, Y.M., McArthur, C., Cooper, D.J., Bendel, S. e Bellomo, R. (2021):

	SIM	NÃO	Pouco Claro	Não aplicável
1.As características demográficas do participante são claramente descritas?			X	
2.A história do participante foi claramente descrita e apresentada sequencialmente?	X			
3.A situação clínica atual do utente foi claramente descrita na apresentação?	X			
4.Os testes ou métodos de diagnóstico e respetivos resultados foram claramente descritos?	X			
5.A(s) intervenção(ões) ou procedimento(s) de tratamento foram claramente descritos?	X			
6. A condição clínica pós-intervenção foi claramente descrita?	X			
7. Foram identificados e descritos eventos adversos (danos) ou eventos imprevistos?		X		
8. O estudo de caso fornece informações aplicáveis?	X			
Avaliação geral:	Incluir	X		Excluir

Aplicação do Instrumento de Avaliação Crítica de Estudos de Caso ao Estudo: *Equimolar doses of hypertonic agents (saline or mannitol) in the treatment of intracranial hypertension after severe traumatic brain injury* de Huang, X., Yang, L., Ye, J., He, S. e Wang, B. (2020):

	Sim	Não	Pouco Claro	Não aplicável
1.As características demográficas do participante são claramente descritas?	X			
2.A história do participante foi claramente descrita e apresentada sequencialmente?	X			
3.A situação clínica atual do utente foi claramente descrita na apresentação?	X			
4.Os testes ou métodos de diagnóstico e respetivos resultados foram claramente descritos?	X			
5.A(s) intervenção(ões) ou procedimento(s) de tratamento foram claramente descritos?	X			
6. A condição clínica pós-intervenção foi claramente descrita?	X			
7. Foram identificados e descritos eventos adversos (danos) ou eventos imprevistos?	X			
8. O estudo de caso fornece informações aplicáveis?	X			
Avaliação geral:	Incluir	X		Excluir

APÊNDICE IV – Tabelas de apresentação dos resultados (PICOS)

Autores / Título da Publicação	Participantes	Intervenção	Comparador	Outcomes/Resultados	Study Design/ Desenho do Estudo
<p>E1. Skrifvars, M.B., Bailey, M., Moore, E., Martensson, J., French, C., Presneill, J., Nichol, A., Little, L., Duranteau, J., Huet, O., Haddad, S., Arabi, Y.M., McArthur, C., Cooper, D.J., Bendel, S. e Bellomo, R. (2021)</p> <p><i>A Post Hoc Analysis of Osmotherapy Use in the Erythropoietin in Traumatic Brain Injury Study – Associations With Acute Kidney Injury and Mortality</i></p>	<p>568 doentes, admitidos em UCI em 7 países diferentes, durante 48 horas e sem lesão renal aguda (LRA).</p> <p><u>Critérios de inclusão:</u> Doentes com idade igual ou inferior a 65 anos; TCE moderado ou grave com evolução de <24h desde a lesão primária; valores de hemoglobina não superiores aos valores de referência.</p> <p><u>Critérios de exclusão:</u> Doentes com GCS <3; com previsão de morte iminente (<24h); hipertensão não controlada; história de TVP ou TEP; distúrbios da coagulação; hipersensibilidade a alguma das substâncias administradas; história de EAM no último ano; história de epilepsia, DRC; lesão da espinal-medula.</p>	<p>A intervenção consistiu na administração de manitol e SSH a pacientes sem LRA ao longo de 2 dias.</p> <p>Esta intervenção é exclusiva deste estudo, mas que decorre no seguimento de um estudo prévio realizado pelos mesmos autores, onde foram usados os mesmos critérios de inclusão e exclusão, apenas foram analisados dados diferentes.</p>	<p>Foi comparada a função renal e a taxa de mortalidade em pacientes com administração de manitol e SSH.</p>	<p>O resultado deste estudo mostrou que o uso precoce do manitol em doentes com TCE moderado ou grave está relacionado com o aumento da incidência da LRA, contrariamente ao que se observou com o uso da SSH.</p> <p>Relativamente ao número de óbitos ocorridos em UCI e a nível hospitalar, existiu maior percentagem de mortes em doentes a quem foi administrado manitol.</p> <p>A SSH parece ser, assim, uma opção mais segura que o manitol no tratamento da hipertensão intracraniana, especialmente em pacientes com fatores de risco para o desenvolvimento de LRA.</p>	<p>Ensaio clínico randomizado (2010-2014)</p>

Autores / Título da Publicação	Participantes	Intervenção	Comparador	Outcomes/Resultados	Study Design/ Desenho do Estudo
<p>E2. Huang, X., Yang, L., Ye, J., He, S. e Wang, B. (2020)</p> <p><i>Equimolar doses of hypertonic agents (saline or mannitol) in the treatment of intracranial hypertension after severe traumatic brain injury</i></p>	<p>Dos 134 pacientes elegíveis durante o período em que decorreu este ensaio, foram envolvidos 83 pacientes, incluindo 437 episódios de HIC.</p> <p><u>Critérios de inclusão:</u> idade igual ou superior a 18 anos; TCE grave (GCS≤8)</p> <p><u>Critérios de exclusão:</u> Choque ou morte cerebral; disfunção grave de órgãos como pulmões, coração, rim ou fígado; distúrbios eletrolíticos severos; disfunção gasimétrica.</p>	<p>Foram administradas doses similares de dois agentes osmóticos (SSH e manitol) de forma alternada a cada um dos participantes, sempre que apresentavam um novo episódio de HIC. O primeiro fármaco a ser administrado foi escolhido de forma aleatória para todos os participantes.</p>	<p>Foi comparada a eficácia de cada um dos agentes osmóticos no tratamento da HIC, considerando algumas variáveis tais como: redução da PIC; tempo até alcançar a PIC mais baixa; duração do efeito e eficácia das doses individuais.</p>	<p>O resultado deste estudo mostrou que a administração de bólus de manitol e SSH apresentam uma eficácia semelhante no que diz respeito à diminuição da PIC e à melhoria da PPC.</p> <p>Apesar disso, a proporção de doses eficazes de SSH na redução da PIC é ligeiramente maior que o manitol.</p>	<p>Ensaio clínico randomizado</p> <p>(Janeiro de 2017 – Fevereiro de 2019)</p>

ANEXOS

ANEXO I – TISS-28

**Scoring systems for ICU and surgical patients:
TISS-28 (Therapeutic Intervention Scoring System-28)**

Basic Activities	Points		Ventilatory Support	Points	
Standard monitoring. Hourly vital signs, regular registration and calculation of fluid balance.	5	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no	Mechanical ventilation. Any form of mechanical or assisted ventilation with or without PEEP; with or without muscle relaxants; spontaneous breathing with PEEP).	5	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no
Laboratory. Biochemical and microbiological investigations.	1	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no	Supplementary ventilatory support. Breathing spontaneously through endotracheal tube without PEEP; supplementary oxygen by any method except if mechanical ventilation parameters apply.	2	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no
Single medication, any route (IV, PO, IM, etc.).	2	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no	Care of artificial airways. Endotracheal tube or tracheostoma.	1	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no
Multiple intravenous medications (more than 1 drug, single shots, or continuously)	3	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no	Treatment for improving lung function. Thorax physiotherapy, incentive spirometry, inhalation therapy, intratracheal suctioning.	1	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no
Routine dressing changes. Care and prevention of decubitus and daily dressing change.	1	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no	Renal Support		
Frequent dressing changes (at least one time per each nursing shift) and/or extensive wound care	1	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no	Hemofiltration techniques. Dialytic techniques.	3	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no
Care of drains. All (except gastric tube).	3	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no	Quantitative urine output measurement.	2	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no
Cardiovascular Support			Active diuresis (eg furosemid > 0.5 mg/kg/day for overload).	3	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no
Single vasoactive medication. Any vasoactive drug.	3	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no	Neurologic Support		
Multiple vasoactive medications. More than 1 vasoactive drug, disregard type and dose.	4	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no	Measurement of intracranial pressure.	4	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no
Intravenous replacement of large fluid losses. Fluid replacement > 3 liters per square meter per day, disregard type of fluid administered.	4	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no	Metabolic Support		
Peripheral arterial catheter.	5	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no	Treatment of complicated metabolic acidosis/alkalosis.	4	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no
Left atrium monitoring. Pulmonary artery flotation catheter with or without cardiac output measurement.	8	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no	Intravenous hyperalimentation	3	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no
Central venous line.	2	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no	Enteral feeding. Through gastric tube or other GI route (eg jejunostomy).	2	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no
Cardiopulmonary resuscitation after arrest in the past 24 hours (single precordial percussion not included)	3	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no			
Specific Interventions					
Single specific interventions in the ICU. Naso or orotracheal intubation, introduction of a pacemaker, cardioversion, endoscopies, emergency surgery in the past 24 hours, gastric lavage. Routine interventions without consequences to the clinical condition of the patient, such as radiographs, echography, EKG, dressings or introduction of venous or arterial catheters, are not included.	3	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no			
Multiple specific interventions in the ICU. More than one, as described above.	5	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no			
Specific interventions outside of ICU. Surgery or diagnostic procedures.	5	<input type="radio"/> yes <input type="radio"/> no			

TISS-28 =

TISS-28 = SUM (points for activities performed)

Compute **Clear**

Time of nurse's care =

(One TISS-28 point equals 10.6 minutes of each 8 h nurse's shift)

TISS-76 correlation =

(Correlation between TISS-28 and TISS-76: $r = 0.93$, $r^2 = 0.86$)

(TISS-28) = $3.33 + 0.97 * (TISS-76)$

Criteria of exclusion are applied in four conditions :

- "Multiple intravenous medications" excludes "Single medication";
- "Mechanical ventilation" excludes "Supplementary ventilatory support";
- "Multiple vasoactive medications" excludes "Single vasoactive medication";
- "Multiple specific interventions in the ICU" excludes "Single specific interventions in the ICU "

**ANEXO II – ESTUDO 1: A Post Hoc Analysis of Osmotherapy Use in the
Erythropoietin in Traumatic Brain Injury Study – Associations With Acute
Kidney Injury and Mortality**

A Post Hoc Analysis of Osmotherapy Use in the Erythropoietin in Traumatic Brain Injury Study—Associations With Acute Kidney Injury and Mortality

OBJECTIVES: Mannitol and hypertonic saline are used to treat raised intracerebral pressure in patients with traumatic brain injury, but their possible effects on kidney function and mortality are unknown.

DESIGN: A post hoc analysis of the erythropoietin trial in traumatic brain injury (ClinicalTrials.gov NCT00987454) including daily data on mannitol and hypertonic saline use.

SETTING: Twenty-nine university-affiliated teaching hospitals in seven countries.

PATIENTS: A total of 568 patients treated in the ICU for 48 hours without acute kidney injury of whom 43 (7%) received mannitol and 170 (29%) hypertonic saline.

INTERVENTIONS: None.

MEASUREMENTS AND MAIN RESULTS: We categorized acute kidney injury stage according to the Kidney Disease Improving Global Outcome classification and defined acute kidney injury as any Kidney Disease Improving Global Outcome stage-based changes from the admission creatinine. We tested associations between early (first 2 d) mannitol and hypertonic saline and time to acute kidney injury up to ICU discharge and death up to 180 days with Cox regression analysis. Subsequently, acute kidney injury developed more often in patients receiving mannitol (35% vs 10%; $p < 0.001$) and hypertonic saline (23% vs 10%; $p < 0.001$). On competing risk analysis including factors associated with acute kidney injury, mannitol (hazard ratio, 2.3; 95% CI, 1.2–4.3; $p = 0.01$), but not hypertonic saline (hazard ratio, 1.6; 95% CI, 0.9–2.8; $p = 0.08$), was independently associated with time to acute kidney injury. In a Cox model for predicting time to death, both the use of mannitol (hazard ratio, 2.1; 95% CI, 1.1–4.1; $p = 0.03$) and hypertonic saline (hazard ratio, 1.8; 95% CI, 1.02–3.2; $p = 0.04$) were associated with time to death.

CONCLUSIONS: In this post hoc analysis of a randomized controlled trial, the early use of mannitol, but not hypertonic saline, was independently associated with an increase in acute kidney injury. Our findings suggest the need to further evaluate the use and choice of osmotherapy in traumatic brain injury.

KEY WORDS: acute kidney injury; critical care; intracranial pressure; mannitol; renal insufficiency; traumatic brain injury

Markus B. Skrifvars, MD, PhD,
FCICM, EDIC¹⁻³

Michael Bailey, PhD^{1,4}

Elizabeth Moore, PhD⁵

Johan Mårtensson, MD, PhD, EDIC⁶

Craig French, MD, MBBS, FCICM⁷

Jeffrey Presneill, MD, PhD, FCICM⁸

Alistair Nichol, MD, PhD, FCICM^{1,9-11}

Lorraine Little, MBioethics¹

Jacques Duranteau, MD, PhD¹²

Olivier Huet, MD, PhD¹³

Samir Haddad, MD¹⁴

Yaseen M. Arabi, MD¹⁴

Colin McArthur, MD, MBChB,
FCICM¹⁵

David James Cooper, MD, FCICM^{1,11}

Stepani Bendel, MD, PhD¹⁶

Rinaldo Bellomo, MD, FCICM^{1,4,17}

for the Erythropoietin in
Traumatic Brain Injury (EPO-TBI)
Investigators and the Australian
and New Zealand Intensive Care
Society (ANZICS) Clinical Trials
Group

Copyright © 2021 The Author(s).
Published by Wolters Kluwer Health,
Inc. on behalf of the Society of Critical
Care Medicine and Wolters Kluwer
Health, Inc. This is an open-access
article distributed under the terms of
the Creative Commons Attribution-
Non Commercial-No Derivatives
License 4.0 (CCBY-NC-ND), where
it is permissible to download and
share the work provided it is properly
cited. The work cannot be changed
in any way or used commercially
without permission from the journal.

DOI: 10.1097/CCM.0000000000004853

Traumatic brain injury (TBI) is a global health challenge (1–3). Severely injured TBI patients require intensive care and may develop intracranial hypertension (ICHT), which is commonly treated with osmotic agents such as mannitol and hypertonic saline (HTS) (4, 5). Mannitol increases plasma volume and reduces blood viscosity resulting in cerebral vasoconstriction in areas with intact autoregulation. Furthermore, it has an osmotic effect with water removal from cells of areas with an intact blood-brain barrier (6). Finally, mannitol infusion causes a transient increase in serum osmolarity and a shift of intracellular fluid, which decreases intracranial volume (6). Mannitol, however, has side effects including diuresis, electrolyte disturbances, reduction in glomerular filtration ratio (GFR), and may contribute to hypovolemia and renal failure (7, 8). The most recent TBI management guidelines published by the Brain Trauma Foundation recommend using mannitol in patients with intracerebral pressure (ICP) monitoring and ICHT and in patient with clinical suspicion of pending herniation (9). The alternative osmotic agent, HTS, may have certain advantages over mannitol (10). As a plasma expander, HTS increases intravascular volume and blood pressure (5, 11). Although, its routine use in the early phase of TBI care does not appear to improve outcome (12), its effect on the kidney may be less injurious than that of mannitol.

Given the above considerations, we hypothesized that there may be a differential association between renal and clinical outcomes and the administration of mannitol and HTS and that erythropoietin in TBI (EPO-TBI) trial may provide sufficient data to investigate this issue. The EPO-TBI trial (ClinicalTrials.gov NCT00987454) was a randomized controlled multicenter trial comparing the effect of erythropoietin with placebo in intensive care patients with moderate-to-severe TBI. We performed a post hoc analysis of EPO-TBI trial dataset to evaluate associations between the use of osmotic therapy with time to acute kidney injury (AKI) as the primary outcome and time to mortality as secondary outcome.

METHODS

The current study is a post hoc study of the EPO-TBI study a randomized controlled trial conducted in multiple centers between 2010 and 2014 (13). Patients treated in ICU with moderate or severe TBI were

screened and included based on strict inclusion and exclusion criteria (14). The included patients received either weekly doses of 40,000 international units of subcutaneous epoetin alfa (Eprex Janssen-Cilag Pty Ltd, Titusville, NJ) or placebo (0.9% sodium chloride).

Ethical Assessment, Consent, and Trial Registration

Ethical approval was obtained at all EPO-TBI study sites. The patient's next of kin or legal representative gave informed consent to participation according to local requirements. The trial was registered at ClinicalTrials.gov (NCT00987454), the Australian and New Zealand Clinical Trials Registry (ACTRN12609000827235), and European Drug Regulatory Authorities Clinical Trials (011-005235-22).

Data Collection

The study used a web-based case-record form that included detailed data on patient characteristics, injury mechanism, prehospital care, and immediate hospital management (14). Collected data on illness severity included the International Mission for Prognosis and Analysis of Clinical Trials (IMPACT) in TBI risk score, the Injury Severity Score (ISS), and the Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE) score (15). Daily data collected included serum creatinine values, amount and concentration of daily infused mannitol and HTS, whether the patient had an ICP monitor in place, and whether therapeutic hypothermia or hyperventilation was used. In addition, the number of daily hours with an ICP higher than 20 mm Hg was prospectively recorded.

AKI by the Kidney Disease Improving Global Outcomes Classification and Study Outcomes

Renal function was estimated using daily creatinine levels and categorized according to the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) (16) classification. We used the first measured creatinine level as the baseline for the assessment of KDIGO during ICU stay. We also estimated preinjury creatinine levels using the modification of diet in renal disease study equation using patient gender and age and an assumed GFR of 75 mL/min for the back calculation (17).

The primary outcome of the study was any AKI, which was defined as the occurrence of any KDIGO

stage during ICU care up until 21 days. The exposure of interest was treatment with mannitol or HTS during the first 48 hours. We decided to focus on early mannitol and HTS use, given the unclear evidence regarding late mannitol use in TBI patients (18, 19). We defined no AKI at ICU discharge as the absence of KDIGO stages 1–3 on the day of ICU discharge. We also calculated changes in creatinine after the first 48 hours and compared absolute creatinine levels during days 3–5. The secondary outcome was time to death beyond day 2. Tertiary outcomes included 6-month survival and neurologic function at 6 months with the Glasgow Outcome Scale extended (GOSE). We defined good outcome as a GOSE of 5–8 on a scale of 1–8.

Sample Size

As a post hoc analysis, a priori sample size calculations were not performed. In a previous article, however, we discussed the power of the EPO-TBI trial to identify relevant AKI among the included patients (20). Based on observed frequencies, this study had greater than 80% power (two-sided $p = 0.05$) to detect hazard ratio (HR) of 2.1 for HTS and 3.7 for mannitol.

Categorical data were compared using chi-square tests with results reported as counts and percentages. Continuous variables were compared using the Mann-Whitney U test with results reported as medians (interquartile range). The relationship between mannitol use and time to the development of AKI was determined using multivariable Fine and Gray regression controlling for death (or discharge) as a competing risk with results reported as HRs (95% CI) and presented as cumulative incidence plots with comparison using Gray's test. Time to death was analyzed using Cox proportional hazards regression with results reported as HRs (95% CI) and presented as Kaplan-Meier curves with comparison using log-rank tests. To account for baseline imbalance, each patient's propensity (probability) of receiving mannitol was determined by logistic regression controlling for imbalanced variables (region, mass lesion evacuation, ICP monitoring, therapeutic hypothermia, hyperventilation during the first 48 hr, and the proportion of time ICP exceeding 20 mm Hg of hours monitored during the first 2 d). All multivariable models were adjusted for site as a random effect, HTS usage in the first 2 days, each patient's propensity to receive mannitol, and previously described covariates for AKI (20) and mortality (21) (gender, injury

mechanism motorcycle or pedestrian accident, TBI severity by IMPACT risk, ISS score, and APACHE II score). To determine effects of overlap between mannitol and HTS, an interaction between mannitol usage and HTS was fitted to the models.

In the model predicting time to AKI, we included patients in the ICU for at least 2 days and excluded AKI occurring during those 2 days. For the mortality model, we excluded patients discharged from the ICU during the first 2 days.

The following multivariable sensitivity analyses were performed:

- 1) Logistic regression considering AKI and mortality as binomial outcomes.
- 2) Using estimated preinjury creatinine to determine AKI instead of day 1 values.
- 3) Using volume of mannitol and HTS.

Statistical analyses were performed using SPSS Version 24.0 (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0, IBM Corp., Armonk, NY) and SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC).

RESULTS

Mannitol and HTS Use During the First 2 Days

The EPO-TBI trial included a total of 606 patients. Of these, 578 remained in the ICU beyond 2 days with 568 without AKI (**Fig. 1**). Using admission creatinine as baseline, 82 patients (14%) developed AKI at a median time of 6 days (interquartile range [IQR], 3–8 d) from injury. The corresponding incidence of AKI defined using the estimated creatinine as baseline was 83 patients (14%), with a median time to AKI of 6 days (IQR, 3–9 d). Of the 568 study patients, 183 (32%) received osmotherapy during the first 2 days. Of these, 140 (77%) received only HTS, 13 (7%) received only mannitol, and 30 (16%) received both (**Fig. 1**) (**Supplemental Figs. 1 and 2**, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/G110>).

The median amount of mannitol administered during the first 2 days was 200 mL (100–325 mL). The most common mannitol concentration was 20% (26/49 [53%]) followed by 25% (21/49 [43%]) and 15% (2/49 [4%]). The median daily amount of mannitol by weight was 0.5 g/kg (IQR, 0.3–0.8 g/kg). The median volume of HTS infused during the first 2 days was 200 mL (IQR, 97.5–933 mL). The most common

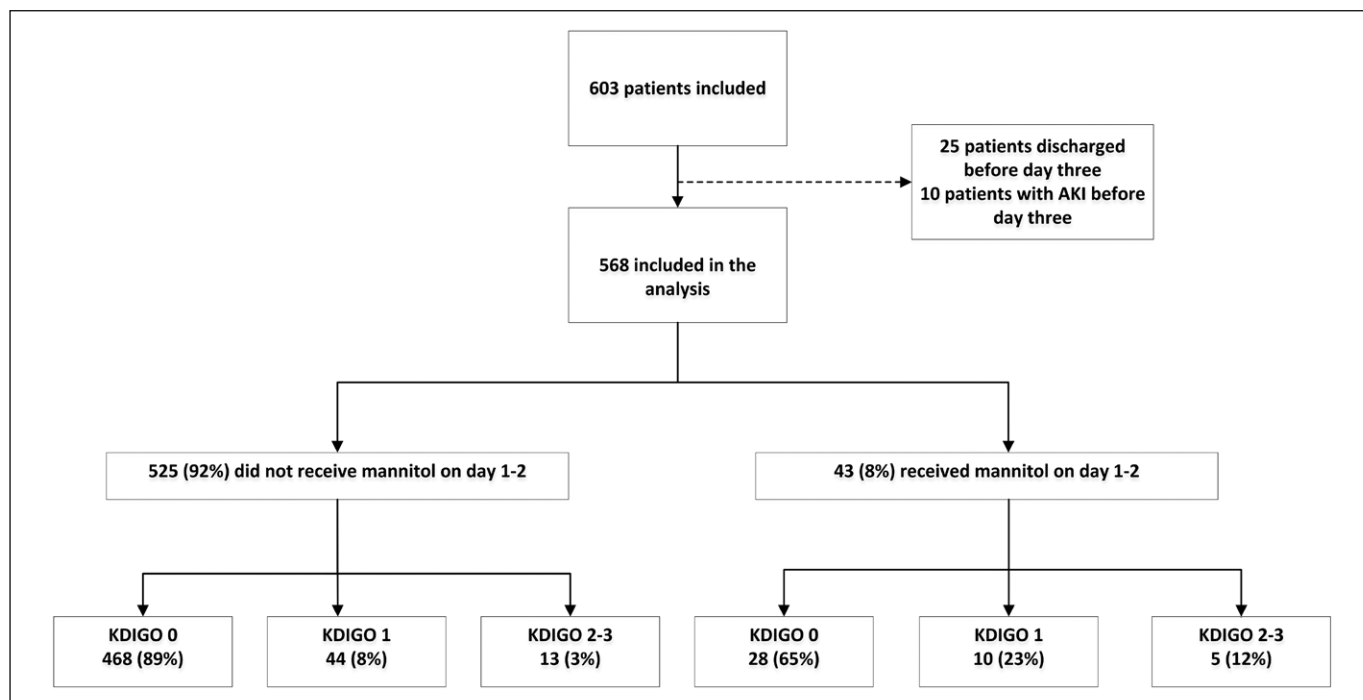


Figure 1. Flow chart of the development of acute kidney injury (AKI) by Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) beyond day 3 in patients who did and did not receive early mannitol and remained in the ICU.

concentration of HTS used was 3% (49%) followed by 23.4% (27%) and 20% (16%).

Detailed data of patients receiving mannitol and HTS compared with those who did not can be found in **Supplemental Table 1** (Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/G110>). **Supplemental Table 2** (Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/G110>) shows the independent predictors of mannitol used to develop the propensity score. There were differences in mannitol use between countries ($p < 0.001$). Mannitol use was most common in Saudi-Arabia (15%), followed by Europe (7%), Australia (5%), and New Zealand (0%). A similar difference was seen regarding HTS use ($p < 0.001$). In New Zealand, 41% of patients received HTS, compared with 39% in Saudi-Arabia, 34% in Australia, and 9% in Europe.

Kidney Function in Patients Who Did and Did Not Receive Mannitol or HTS

AKI occurred in 15 of 43 mannitol-treated patients (35%) and in 57 of 525 those not treated with mannitol (10%) ($p < 0.001$). The proportion of patients developing AKI over time based on early mannitol use is shown in **Figure 2**. Absence of AKI on ICU discharge was more common in those not given mannitol

(**Table 1**). On competing risk regression, early mannitol use was independently associated with time to AKI (HR, 2.3; 95% CI, 1.2–4.3; $p = 0.01$) (**Table 2**) (**Supplemental Fig. 3**, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/G110>). In contrast, the early use of HTS was not associated with time to AKI (HR, 1.6; 95% CI, 0.9–2.8; $p = 0.08$). Sensitivity analysis using a multivariable logistic model predicting any AKI resulted in similar results with early mannitol being associated with AKI (odds ratio, 2.9; 95% CI, 1.3–6.7; $p = 0.01$) (**Supplemental Table 3**, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/G110>). Additional models with AKI assessed with the estimated preinjury creatinine resulted in similar findings with early mannitol predicting time to AKI (HR, 2.1; 95% CI, 1.1–4.0; $p = 0.02$) (**Supplemental Table 4**, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/G110>).

In a model including the same covariates but with volumes of osmotherapy, the volume of mannitol (per 100 mL) was associated with time to AKI (HR, 1.2; 95% CI, 1.02–1.3; $p = 0.03$). No associations was seen with HTS (per 100 mL) regarding time to AKI (HR, 1.02; 95% CI, 0.98–1.06; $p = 0.25$) (**Supplemental Table 5**, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/G110>). All interactions p values for the association between mannitol and HTS use with AKI were nonsignificant.

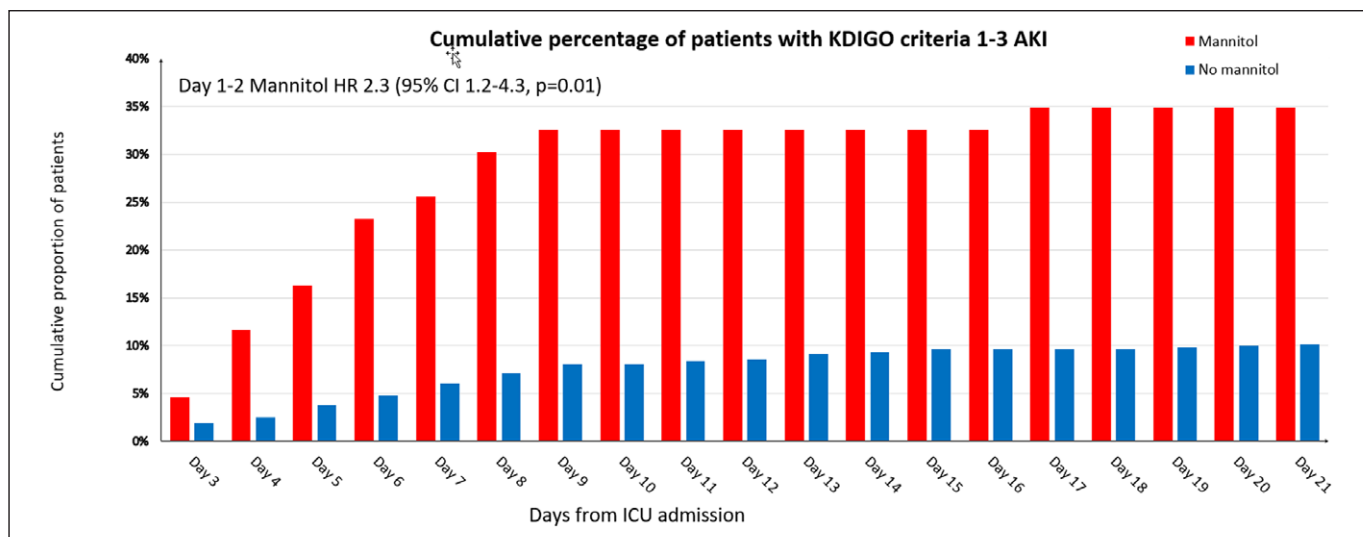


Figure 2. Cumulative proportion of patients with acute kidney injury (AKI) after day 2 indexed by early use of mannitol. HR = hazard ratio, KDIGO = Kidney Disease Improving Global Outcome.

Patient Survival

Patients who received mannitol or HTS had higher mortality (Table 1). The survival plots of patients who received early mannitol and HTS are shown in **Supplemental Figures 4 and 5** (Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/G110>). In a multivariable model including markers of severity of injury and the propensity score for mannitol use, early mannitol (HR, 2.1; 95% CI, 1.1–4.1; $p = 0.03$) and HTS (HR, 1.8; 95% CI, 1.02–3.2; $p = 0.04$) were associated with time to death (Table 3). Similar findings were seen in a logistic regression model predicting death before 180 days (Supplemental Table 6, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/G110>). In a model using the same covariates, the volume of mannitol (per 100 mL HR, 1.2; 95% CI, 1.04–1.45; $p = 0.01$), but not the volume of HTS (HR, 0.99; 95% CI, 0.93–1.05; $p = 0.66$), was associated with time to death. (Supplemental Table 7, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/G110>).

DISCUSSION

Key Findings

In a post hoc analysis of data collected in a multicenter trial, we found a significant independent association between early mannitol use and AKI with risk appearing associated with the dose of mannitol. We found no such association with HTS. In addition, we demonstrated that both mannitol and HTS were associated

with increased mortality, when controlling for injury severity and complexity of TBI care. Our findings highlight the need to further evaluate the role and choice of osmotherapy in TBI.

Relationship to Previous Studies

A recently published study from The Collaborative European Neuro Trauma Effectiveness Research in TBI including 4,500 TBI patients showed that AKI defined according to KDIGO criteria occurred in 10% (22). The development of AKI was associated with both higher mortality and a lower likelihood of good neurologic long-term outcome. Interestingly, as in our study, mannitol but not HTS was significantly associated with development of AKI in patients staying longer than 72 hours. Mannitol-induced AKI may be related to increased serum osmolarity (23). This typically develops 12 hours to 7 days following administration and increases with repeated doses (24). Kim et al (25) observed that 10% of patients with intracerebral hemorrhage administered mannitol developed AKI. Factors associated with risk of AKI were age over 70 years and the pre-existing signs of decreased kidney function such as a GFR less than 60 mL/min/1.73 m². Lin et al (26) showed that in stroke patients, higher mannitol doses appeared associated with increased AKI risk. Experimental studies demonstrate that HTS can induce vasoconstriction and decreased renal blood flow, mediated by an increase in blood sodium and chloride (27, 28). Although hyperchloremia has been

TABLE 1.
Detailed Renal and Clinical Outcomes of Indexed by Osmotherapy Use

Kidney Function and Outcome	Mannitol (n = 43)	No Mannitol (n = 525)	p	HTS (n = 170)	No HTS (n = 398)	p
Any AKI after 2 d, n (%)	15 (35)	57 (11)	< 0.001	37 (22)	35 (9)	< 0.001
Absolute change in creatinine between day 3 and 5 (μmol/L), median (interquartile range)	1 (4.5–11)	–2 (–7 to 3)	0.003	–1 (–6 to 5)	–2 (–7 to 2)	0.005
Proportional change in creatinine between day 3 and day 5 (%), median (interquartile range)	1 (–5 to 18)	–3 (–10 to 4)	0.003	–0.1 (–9 to 9)	–3 (–10 to 3)	0.003
Median highest creatinine, median (interquartile range)	73 (63–97)	72 (62–84)	0.25	72 (64–89)	72 (62–83)	0.04
Days to highest Kidney Disease Improving Global Outcome stage, median (interquartile range)	6 (5–9)	7 (5–10)	0.53	7 (5–9)	7 (5–11)	0.96
Renal replacement therapy, n (%)	1 (2)	6 (1)	0.50	3 (2)	4 (1)	0.45
Lack of AKI at ICU discharge, n (%)	35 (81)	509 (97)	< 0.001	157 (92)	387 (97)	< 0.008
ICU LOS, median (interquartile range)	14 (8–22)	13 (8–20)	0.62	13 (9–21)	13 (6–20)	0.17
Hospital LOS, median (interquartile range)	27 (9–62)	26 (15–46)	0.96	28 (14–51)	25 (15–43)	0.38
ICU death, n (%)	12 (28)	45 (9)	< 0.001	30 (18)	27 (7)	< 0.001
Hospital death, n (%)	14 (33)	54 (10)	< 0.001	33 (19)	35 (9)	< 0.001
6-mo mortality, n (%)	14 (33)	62 (12)	< 0.001	36 (21)	40 (10)	< 0.001
Good outcome neurologic outcome (Glasgow Outcome Scale extended 5–8), n (%)	13 (31)	289 (56)	0.002	75 (44)	227 (58)	0.003

AKI = acute kidney injury, HTS = hypertonic saline, LOS = length of stay.

Data regarding creatinine at day 5 were missing in 59 patients on day 5 and in 23 patients on day 3.

shown to be associated with AKI in critically ill patient, no study has so far shown such a relationship between HTS therapy and AKI (29).

We acknowledge that the most common AKI observed in this study was KDIGO stage 1. Thus, the clinical relevance of this may be challenged. However, stage 1 AKI has been associated with a subsequent

greater risk of chronic kidney disease (30). In addition, the EPO-TBI study excluded patients with a high risk of AKI such as the elderly and those with pre-existing severe renal impairment (14). Furthermore, the prevalence of AKI in this sample of TBI patients (10%) was similar to previous studies of AKI after TBI (31) but considerably lower than in patients with major

TABLE 2.
Competing Risk Regression for the Time to Development of Acute Kidney Injury

Variables	Univariate HR (95% CI)	<i>p</i>	Multivariate HR (95% CI)	<i>p</i>
Age	1.00 (0.99–1.02)	0.66	1.01 (0.99–1.03)	0.20
Female	0.14 (0.03–0.57)	0.006	0.13 (0.03–0.53)	0.005
Motorcycle or pedestrian accident	1.97 (1.22–3.16)	0.005	1.81 (1.12–2.92)	0.02
Injury Severity Score	1.01 (0.99–1.03)	0.51	1.01 (0.98–1.04)	0.50
International Mission for Prognosis and Analysis of Clinical Trials score	1.02 (1.01–1.03)	0.003	1.02 (1.00–1.03)	0.03
Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II score	1.02 (0.99–1.05)	0.25	1.00 (0.96–1.03)	0.80
Any hypertonic saline day 1 or 2 ^a	2.52 (1.59–4.00)	0.001	1.63 (0.94–2.84)	0.08
Any mannitol day 1 or 2 ^a	3.52 (2.00–6.21)	< 0.001	2.27 (1.19–4.33)	0.01
Propensity to receive mannitol	1.04 (1.03–1.05)	< 0.0001	1.03 (1.01–1.04)	0.001

HR = hazard ratio.

^aInteraction between mannitol and hypertonic saline *p* = 0.81.

TABLE 3.
Cox Proportional Hazards Regression for Time to Death

Variables	Univariate HR (95% CI)	<i>p</i>	Multivariate HR (95% CI)	<i>p</i>
Age	1.03 (1.02–1.05)	0.0001	1.02 (1.01–1.04)	0.005
Female	1.16 (0.65–2.06)	0.62	0.96 (0.52–1.79)	0.90
Motorcycle or pedestrian accident	1.12 (0.66–1.89)	0.68	1.20 (0.69–2.08)	0.52
Injury Severity Score	1.01 (0.99–1.03)	0.23	1.00 (0.98–1.03)	0.70
International Mission for Prognosis and Analysis of Clinical Trials score	1.04 (1.03–1.05)	< 0.0001	1.03 (1.01–1.04)	0.0001
Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II score	1.09 (1.06–1.12)	< 0.0001	1.07 (1.03–1.11)	0.0009
Any hypertonic saline day 1 or 2 ^a	2.30 (1.47–3.58)	0.0002	1.80 (1.02–3.17)	0.04
Any mannitol day 1 or 2 ^a	3.29 (1.84–5.87)	0.0001	2.13 (1.10–4.12)	0.03
Propensity to receive mannitol	1.03 (1.02–1.05)	< 0.0001	1.02 (1.01–1.04)	0.006

HR = hazard ratio.

^aInteraction between mannitol and hypertonic saline *p* = 0.56.

trauma (32). It is plausible that the renal effects of mannitol use in TBI patients with a higher AKI risk, such as patients with diabetes and hypertension, may be considerable.

After adjustment for severity of illness, we found a statistically significant association between early mannitol and HTS use with mortality. It is however plausible that mannitol was used in the more severe cases with pending herniation and those requiring immediate neurosurgery. Nonetheless, concerns regarding mannitol and HTS use in TBI are not new. It has been suggested that repeated mannitol use may result in disruption of the blood-brain barrier and rebound brain edema due to a reverse osmotic gradient (33, 34). In a recent multicenter study by Anstey et al (35) involving around 100 severe TBI patients, a difference in outcome was seen in patients treated only with mannitol compared with those treated only with HTS.

Implications of Study Findings

In this post hoc analysis of a randomized controlled trial, early mannitol use was less frequent than the use of HTS. Our findings suggest the early use of mannitol, but not HTS, is associated with the development of subsequent AKI. Furthermore, for mortality, the directional effect favors the use of HTS over mannitol. Taken together with previous published observations, our findings support further assessment of mannitol's safety and efficacy in TBI patients. Until the findings of such full assessments become available, caution should be exercised in its use, especially in patients with additional known risk factors for AKI.

Limitations

We recognize a number of limitations. As this study was not a randomized comparison of mannitol versus HTS, the findings should be seen as hypothesis generating only. It is possible that mannitol was used in patients with a more severe injury, and we may not have controlled for this fully in the analysis. In addition, we had limited data on several variables potentially relevant to the development of AKI: certain patient comorbidities, severity of circulatory shock, arterial blood gases, electrolyte levels, fluid balance, and the use of contrast agents. Finally, because of the sample size and the limited number of patients exposed to mannitol, we were unable to construct more advanced models to assess the exposure to mannitol over time.

CONCLUSIONS

In TBI patients, the early use of mannitol, but not HTS, was independently associated with an increased incidence of AKI. The study design precludes conclusions about causality. However, our findings suggest that HTS may be a safer option than mannitol for the treatment of ICHT in TBI, especially in the presence of additional AKI risk factors. Furthermore, they imply the need to further evaluate the role and choice of osmotherapy in TBI.

- 1 Australian and New Zealand Intensive Care Research Centre, School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, VIC, Australia.
- 2 Division of Intensive Care, Department of Anaesthesiology, Intensive Care and Pain Medicine, Helsinki University Hospital and University of Helsinki, Helsinki, Finland.
- 3 Department of Emergency Care and Services, Helsinki University Hospital and University of Helsinki, Helsinki, Finland.
- 4 Centre for Integrated Critical Care, The University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia.
- 5 Transfusion Research Unit, School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, VIC, Australia.
- 6 Department of Physiology and Pharmacology, Section of Anaesthesia and Intensive Care, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.
- 7 Department of Intensive Care, Western Health, Melbourne, VIC, Australia.
- 8 Department of Intensive Care, Royal Melbourne Hospital, Melbourne, VIC, Australia.
- 9 School of Medicine and Medical Sciences, University College Dublin, Dublin, Ireland.
- 10 St. Vincent's University Hospital, Dublin, Ireland.
- 11 Department of Intensive Care and Hyperbaric Medicine, The Alfred, Melbourne, VIC, Australia.
- 12 Department of Anaesthesia and Intensive Care, Hôpitaux universitaires Paris Sud (HUPS), Université Paris Sud XI, Paris, France.
- 13 Département d'anesthésie-réanimation, Hôpital de la Cavale Blanche, Boulevard Tanguy Prigent, CHRU de Brest, Université de Bretagne Occidentale, Brest, France.
- 14 King Saud Bin Abdulaziz University for Health Sciences and King Abdullah International Medical Research Center, Riyadh, Saudi Arabia.
- 15 Department of Critical Care Medicine, Auckland City Hospital, Auckland, New Zealand.
- 16 Department of Anesthesiology and Intensive Care, Kuopio University Hospital & University of Eastern Finland, Kuopio, Finland.

17 Department of Intensive Care, Austin Health, Melbourne, VIC, Australia.

The current post hoc analysis was planned by Drs. Skrifvars, Bailey, French, Nichol, Cooper, and Bellomo, and all authors were a part of the erythropoietin trial in traumatic brain injury study. Dr. Skrifvars takes responsibility for the integrity of the data and drafted the first version of the article. All authors have read and critically contributed to the final draft.

Erythropoietin in Traumatic Brain Injury (EPO-TBI) Investigators and the Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) members are listed in **Appendix 1** (<http://links.lww.com/CCM/G187>).

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's website (<http://journals.lww.com/ccmjournals>).

Erythropoietin trial in traumatic brain injury was supported, in part, by grants from the National Health and Medical Research Council of Australia (grant 545902) and the Transport Accident Commission of Victoria (grant D162).

Dr. Skrifvars reports having received a research grant from GE Healthcare, travel reimbursements, and lecture fees from BARD Medical (Ireland), and he received personal research funding from Medicinska Understodsforeningen Liv och Hals, Finska Läkaresällskapet, Sigrid Juselius Stiftelse, and Svenska Kulturfonden. Dr. Presneill's institution received funding from the Australian National Health and Medical Research Council (NHMRC) (project grant ID 545902); he received support from the Victorian Transport Accident Commission (project grant ID D162); and he disclosed off-label product use of erythropoietin trial in traumatic brain injury. Dr. Nichol has received support from the Health Research Board of Ireland. Dr. Little received support for article research from the NHMRC, and she also disclosed off-label product use of Epoetin alfa. Drs. McArthur's and Cooper's institutions received funding from the NHMRC. Dr. Cooper's institution received funding from the Transport Accident Commission and Pressura Neuro. The remaining authors have disclosed that they do not have any potential conflicts of interest.

For information regarding this article, E-mail: markus.skrifvars@hus.fi

REFERENCES

- Myburgh JA, Cooper DJ, Finfer SR, et al; Australasian Traumatic Brain Injury Study (ATBIS) Investigators for the Australian; New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group: Epidemiology and 12-month outcomes from traumatic brain injury in Australia and New Zealand. *J Trauma* 2008; 64:854–862
- Rozenbeek B, Maas AI, Menon DK: Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol* 2013; 9:231–236
- Raj R, Bendel S, Reinikainen M, et al: Temporal trends in healthcare costs and outcome following ICU admission after traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2018; 46:e302–e309
- Stocchetti N, Carbonara M, Citerio G, et al: Severe traumatic brain injury: Targeted management in the intensive care unit. *Lancet Neurol* 2017; 16:452–464
- Oddo M, Poole D, Helbok R, et al: Fluid therapy in neurointensive care patients: ESICM consensus and clinical practice recommendations. *Intensive Care Med* 2018; 44:449–463
- Haddad SH, Arabi YM: Critical care management of severe traumatic brain injury in adults. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2012; 20:12
- Manninen PH, Lam AM, Gelb AW, et al: The effect of high-dose mannitol on serum and urine electrolytes and osmolality in neurosurgical patients. *Can J Anaesth* 1987; 34:442–446
- Doi K, Ogawa N, Suzuki E, et al: Mannitol-induced acute renal failure. *Am J Med* 2003; 115:593–594
- Carney N, Totten AM, O'Reilly C, et al: Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition. *Neurosurgery* 2017; 80:6–15
- 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
- Boone MD, Oren-Grinberg A, Robinson TM, et al: Mannitol or hypertonic saline in the setting of traumatic brain injury: What have we learned? *Surg Neurol Int* 2015; 6:177
- Cooper DJ, Myles PS, McDermott FT, et al; HTS Study Investigators: Prehospital hypertonic saline resuscitation of patients with hypotension and severe traumatic brain injury: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:1350–1357
- Nichol A, French C, Little L, et al; EPO-TBI Investigators; ANZICS Clinical Trials Group: Erythropoietin in traumatic brain injury (EPO-TBI): A double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386:2499–2506
- Nichol A, French C, Little L, et al; EPO-TBI Investigators and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group: Erythropoietin in traumatic brain injury: Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 2015; 16:39
- Marmarou A, Lu J, Butcher I, et al: Prognostic value of the Glasgow Coma Scale and pupil reactivity in traumatic brain injury assessed pre-hospital and on enrollment: An IMPACT analysis. *J Neurotrauma* 2007; 24:270–280
- Section 2: AKI definition. *Kidney Int Suppl (2011)* 2012; 2:19–36
- Levey AS, Coresh J, Greene T, et al; Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration: Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 145:247–254
- Shawkat H, Westwood M-M, Mortimer A: Mannitol: A review of its clinical uses. *CEACCP* 2012; 12:82–85
- Wakai A, McCabe A, Roberts I, et al: Mannitol for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (8):CD001049
- Skrifvars MB, Moore E, Mårtensson J, et al; EPO-TBI Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group: Erythropoietin in traumatic brain injury associated acute kidney injury: A randomized controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2019; 63:200–207

21. Presneill J, Little L, Nichol A, et al; EPO-TBI Investigators; ANZICS Clinical Trials Group: Statistical analysis plan for the erythropoietin in traumatic brain injury trial: A randomised controlled trial of erythropoietin versus placebo in moderate and severe traumatic brain injury. *Trials* 2014; 15:501
22. Robba C, Banzato E, Rebori P, et al; Collaborative European NeuroTrauma Effectiveness Research in Traumatic Brain Injury (CENTER-TBI) ICU Participants and Investigators: Acute kidney injury in traumatic brain injury patients: Results from the collaborative European neurotrauma effectiveness research in traumatic brain injury study. *Crit Care Med* 2021; 49:112–126
23. Fink ME: Osmotherapy for intracranial hypertension: Mannitol versus hypertonic saline. *Continuum (Minneap Minn)* 2012; 18:640–654
24. Nomani AZ, Nabi Z, Rashid H, et al: Osmotic nephrosis with mannitol: Review article. *Ren Fail* 2014; 36:1169–1176
25. Kim MY, Park JH, Kang NR, et al: Increased risk of acute kidney injury associated with higher infusion rate of mannitol in patients with intracranial hemorrhage. *J Neurosurg* 2014; 120:1340–1348
26. Lin SY, Tang SC, Tsai LK, et al: Incidence and risk factors for acute kidney injury following mannitol infusion in patients with acute stroke: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94:e2032
27. Rein JL, Coca SG: “I don't get no respect”: The role of chloride in acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol* 2019; 316:F587–F605
28. Gerber JG, Branch RA, Nies AS, et al: Influence of hypertonic saline on canine renal blood flow and renin release. *Am J Physiol* 1979; 237:F441–F446
29. Suetrong B, Pisitsak C, Boyd JH, et al: Hyperchloremia and moderate increase in serum chloride are associated with acute kidney injury in severe sepsis and septic shock patients. *Crit Care* 2016; 20:315
30. See EJ, Jayasinghe K, Glassford N, et al: Long-term risk of adverse outcomes after acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of cohort studies using consensus definitions of exposure. *Kidney Int* 2019; 95:160–172
31. Moore EM, Bellomo R, Nichol A, et al: The incidence of acute kidney injury in patients with traumatic brain injury. *Ren Fail* 2010; 32:1060–1065
32. Søvik S, Isachsen MS, Nordhuus KM, et al: Acute kidney injury in trauma patients admitted to the ICU: A systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2019; 45:407–419
33. Castillo LB, Bugeo GA, Paranhos JL: Mannitol or hypertonic saline for intracranial hypertension? A point of view. *Crit Care Resusc* 2009; 11:151–154
34. Pettilä V, Cooper DJ: Treating intracranial hypertension: Time to abandon mannitol? *Crit Care Resusc* 2009; 11: 94–95
35. Anstey JR, Taccone FS, Udy AA, et al; TBI Collaborative: Early osmotherapy in severe traumatic brain injury: An international multicenter study. *J Neurotrauma* 2020; 37: 178–184

ANEXO III – ESTUDO 2: Equimolar doses of hypertonic agents (saline or mannitol) in the treatment of intracranial hypertension after severe traumatic brain injury

Equimolar doses of hypertonic agents (saline or mannitol) in the treatment of intracranial hypertension after severe traumatic brain injury

Xuecai Huang, MD^{a,b,c}, Lingling Yang, MD^{d,e,f,*}, Jinping Ye, MD^{a,b,c}, Shike He, MD^{a,b,c}, Baoping Wang, MD^{a,b,c}

Abstract

Background: Mannitol and hypertonic saline (HTS) are effective in reducing intracranial pressure (ICP) after severe traumatic brain injury (TBI). However, their efficacy on the ICP has not been evaluated rigorously.

Objective: To evaluate the efficacy of repeated bolus dosing of HTS and mannitol in similar osmotic burdens to treat intracranial hypertension (ICH) in patients with severe TBI.

Methods: The authors used an alternating treatment protocol to evaluate the efficacy of HTS with that of mannitol given for ICH episodes in patients treated for severe TBI at their hospital during 2017 to 2019. Doses of similar osmotic burdens (20% mannitol, 2 ml/kg, or 10% HTS, 0.63 ml/kg, administered as a bolus via a central venous catheter, infused over 15 minutes) were given alternately to the individual patient with severe TBI during ICH episodes. The choice of osmotic agents for the treatment of the initial ICH episode was determined on a randomized basis; osmotic agents were alternated for every subsequent ICH episode in each individual patient. Intracranial pressure (ICP), mean arterial pressure (MAP), and cerebral perfusion pressure (CPP) were continuously monitored between the beginning of each osmotherapy and the return of ICP to 20 mm Hg. The duration of the effect of ICP reduction (between the beginning of osmotherapy and the return of ICP to 20 mm Hg), the maximum reduction of ICP and its time was recorded after each dose. Serum sodium and plasma osmolality were measured before, 0.5 hours and 3 hours after each dose. Adverse effects such as central pontine myelinolysis (CPM), severe fluctuations of serum sodium and plasma osmolality were assessed to evaluate the safety of repeated dosing of HTS and mannitol.

Results: Eighty three patients with severe TBI were assessed, including 437 ICH episodes, receiving 236 doses of HTS and 221 doses of mannitol totally. There was no significant difference between equimolar HTS and mannitol boluses on the magnitude of ICP reduction, the duration of effect, and the time to lowest ICP achieved ($P > .05$). The proportion of efficacious boluses was higher for HTS than for mannitol, although which showed a slight difference ($P = 0.207$), as was the increase in serum sodium ($P = .038$). The serum osmolality increased immediately after osmotherapy with a significant difference ($P = .017$). No cases of CPM were detected.

Conclusion: Repeat bolus dosing of 10% HTS and 20% mannitol appears to be significantly and similarly effective for treating ICH in patients with severe TBI. The proportion of efficacious doses of HTS on ICP reduction may be slightly higher than mannitol.

Abbreviations: CPM = central pontine myelinolysis, CPP = cerebral perfusion pressure, CT = computed tomography, CTA = computed tomography angiography, CVP = central venous pressure, GCS = Glasgow Coma Scale, GOS = Glasgow Outcome Scale, HTS = hypertonic saline, ICH = intracranial hypertension, ICP = intracranial pressure, ICU = intensive care unit, MAP = mean arterial pressure, TBI = traumatic brain injury.

Keywords: efficacy, hypertonic saline, intracranial hypertension, mannitol, traumatic brain injury

Editor: Kenneth Casey.

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

The authors declare that they have no financial or other conflicts of interest in relation to this research and its publication.

All data generated or analyzed during this study are included in this published article [and its supplementary information files].

^a Department of Neurosurgery, Lishui Hospital, Zhejiang University School of Medicine, ^b Department of Neurosurgery, The Fifth Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, ^c Department of Neurosurgery, Lishui Municipal Central Hospital, ^d Health examination center, Lishui Hospital, Zhejiang University School of Medicine, ^e Health examination center, The Fifth Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, ^f Health examination center, Lishui Municipal Central Hospital, Lishui, Zhejiang, China.

* Correspondence: Lingling Yang, Health examination center, Lishui Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Lishui, Zhejiang 323000, China, Health examination center, The Fifth Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Lishui, Zhejiang 323000, China, Health examination center, Lishui Municipal Central Hospital, Lishui, Zhejiang 323000, China (e-mail: neuro-mo@hotmail.com).

Copyright © 2020 the Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc.

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBY-NC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal.

How to cite this article: 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* 2020;99:38(e22004).

Received: 10 March 2020 / Received in final form: 25 June 2020 / Accepted: 30 July 2020

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000022004>

1. Introduction

Severe TBI is one of the leading causes of death in industrialized countries, and is a major cause of long-term disability. The vast majority of patients with severe TBI have ICH (ICP above 20 mm Hg), which is associated with the poor neurological outcomes of the patients. The literature reports that the mortality rate of patients with head injury with ICP below 20 mm Hg is 18.4%, while the mortality rate is as high as 55.6% in those patients with ICP above 40 mm Hg.^[1] Therefore, the Brain Trauma Foundation has recommended that treatment protocols for the management of ICH should be instituted immediately when ICP rises above 20 mm Hg.^[2,3]

Hyperosmolar therapy is the standard medical management strategy for ICH after supportive care which is most important for neuroprotection (sedation, analgesia, position, and so on). Currently, only 2 osmotic agents are utilized for this purpose: mannitol and HTS. Mannitol has been the primary hyperosmolar agent for nearly a century and remains a common treatment for ICH. Guidelines currently recommend mannitol as the mainstay in the treatment of ICH.^[2,3] Nevertheless, with the wide application of mannitol, its side effects have attracted the attention of more and more scholars. Its side effects such as ICP rebound, acute tubular necrosis, and acute kidney failure are not uncommon after repeated doses.^[4–6] Furthermore, the effect becomes less after multiple doses, especially greater than 3 to 4 doses/24 hours.^[7,8] Due to these concerns, it is urgent to find a new, safe and effective medication for reducing ICP. Over the past 30 years, HTS has become a progressively good alternative, and several recent studies have suggested its relative superiority.^[9,10] These findings have prompted calls for large-scale case-control trials of mannitol and HTS. The comparison of various concentrations of HTS and 20% mannitol in the treatment of ICH have been reported commonly, but a head-to-head comparison of 10% HTS and 20% mannitol in equimolar loads in the treatment of ICH has not been reported. In this study, from January 2017 to February 2019, we randomized intravenous infusions of 10% HTS and 20% mannitol in similar osmotic burdens to patients with severe TBI at ICP greater than 20 mm Hg for more than 5 minutes to evaluate the efficacy of HTS and mannitol to reduce ICP.

2. Methods

2.1. Patients selection

This study was reviewed and approved by the Medical Ethics Committee of the hospital. Informed consent was granted by a legal guardian before admission to the study. From January 2017 through February 2019, we recruited adults with severe TBI in the intensive care units (ICUs) of our hospital.

Our inclusion criteria were eligible patients at least 18 years old, with severe TBI (GCS \leq 8) at admission, and with an ICP intraparenchymal monitor. Our exclusion criteria were shock or brain death; combined with serious dysfunction of organs such as heart, lung, liver, and kidney; combined with severe electrolyte disturbances (especially serum sodium concentration $<$ 125 mmol/L) and blood gas dysfunction, which are difficult to correct in a short time.

We included ICH episodes of over 20 mm Hg for over 5 minutes. Our exclusion criteria were ICP increased during the observation period due to irritability, pain, endotracheal suctioning, and urinary retention.

2.2. Conventional treatment

In general, the patients were treated according to the Brain Trauma Foundation Guidelines.^[2,3] All patients were admitted to ICUs after completion of head CT scans and initial therapeutic measures, either from the emergency room or from the surgical theater (for those who required craniectomy for the evacuation of intracranial bleeding, decompressive craniectomy, or placement of a ventricular drain). An arterial line and a central venous catheter were also placed. ICP monitor was (CaminoICP monitoring system, Integra Neurocare, USA) initiated with the catheter placed inside the brain parenchyma as soon as they were admitted to ICUs or during intracranial procedures. All patients were sedated with continuous infusion of analgesics (morphine or fentanyl) in combination with hypnotics (midazolam or propofol) to facilitate mechanical ventilation as usual. The head-end of the patients bed was elevated by 30°.

2.3. Experimental design

The aim of the therapy was to maintain the ICP below 20 mm Hg and CPP above 60 mm Hg. If ICP increased above 20 mm Hg, adequacy of sedation, ventilation, and head position would be the first-line intervention. If the ICP still remained high (above 20 mm Hg for above 5 minutes) in spite of first-line intervention, patients would receive osmotic agents. We gave one of the 2 osmotic agents on a random basis. Thereafter the choice of osmotic agents was alternated for each successive ICH event (mannitol \rightarrow HTS \rightarrow mannitol \rightarrow HTS . . . or HTS \rightarrow mannitol \rightarrow HTS \rightarrow Mannitol \rightarrow HTS...). The use of osmotic agents was continued as long as the ICP was increased above 20 mm Hg or until serum osmolality was up to 320 mOsm/L. In this study, based on theoretical calculation, 20% mannitol (administered at a dosage of 2 ml/kg) has a similar osmotic burdens to 10% HTS (administered at a dosage of 0.63 ml/kg). Mannitol and HTS were infused as a bolus via a central venous catheter over 15 minutes. If the ICP continued to be pathologically elevated after an osmotic agent, another osmotic agent, hyperventilation, barbiturate coma would be used in sequence. Then mild hypothermia and decompressive craniectomy could be performed after repeated head CT.

2.4. Efficacy and safety monitoring

We continuously measured ICP from the point at which the osmotic agents started to use until the ICP rebounded to 20 mm Hg. The time of Lowest ICP (the time that ICP dropped to the lowest after the end of the each infusion), the reduction of ICP (maximum reduction of ICP after the end of the each infusion), and the duration of the action (time to next ICH episode after the end of the each infusion) were recorded. Serum sodium and osmolality by arterial blood gas were measured before, 0.5 hours and 3 hours after the end of each infusion.

Heart rate and oxygen saturation were monitored continuously. The aim of mechanical ventilation was to maintain a SpO₂ of $>$ 95%, a PaO₂ $>$ 60 mm Hg, and partial pressure of carbon dioxide of about 35 mm Hg. Blood pressure was monitored every 15 minutes and hypotension (systolic blood pressure $<$ 90 mm Hg) avoided. Central venous pressure (CVP) was measured before, 0.5 hours and 3 hours after administration. MAP and CPP were documented at quarter-hourly intervals. Renal function tests were done once a day. Daily fluid intake-output balance was noted.

Finally, we studied the GCS and Glasgow Outcome Scale (GOS) scores of the patients, and their extended IMPACT score (a prognostic tool of 6-month outcome post moderate and severe TBI).^[11]

2.5. Statistical analysis

SPSS software was utilized to analyze the data. Continuous variables with normal distribution were compared with Student *t* test. Continuous variables with abnormal distribution were compared with the use of the Mann–Whitney test. Categorical variables were compared with the use of the χ^2 test. Different models of repeated-measures ANOVA were used for evaluation of the main effect of mannitol and HTS over various physiological and clinical parameters. Tukey–Kramer multiple comparison procedure was used for posthoc analysis of possible differences when appropriate. A *P* value of <.05 was considered significant.

3. Results

3.1. Patient characteristics

We identified 134 patients that met the inclusion criteria (Fig. 1). Fifty one patients were excluded for the following reasons: in shock (n=2), brain death (n=3), severe renal insufficiency only using HTS (n=2), without ICP monitoring (n=16), ICP data without complete documentation (n=6), ICP remained under 20 mm Hg (n=22). A total of 83 patients were included in the study, and these patients had a total of 437 hypertensive events,

received 458 boluses of osmotic agents (including 21 boluses did not work in the reduction of ICP). Fifteen patients underwent surgery for treatment of acute subdural hematoma, 3 patients of epidural hematoma, 12 patients of traumatic intracerebral hematoma and contusions, and 6 patients of decompressive craniectomy. In 53 cases, no surgery was performed (Table 1).

3.2. Effect of mannitol and hypertonic saline on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure

Comparative analysis of results showed that HTS and mannitol were significantly and similarly effective in decreasing ICP and improving CPP. Specifically, the magnitude of ICP reduction, the duration of this effect, and the time of lowest ICP achieved with the 2 osmotic agents did not show any significant difference (Tables 2 and 3).

3.3. Effect of mannitol and hypertonic saline on mean arterial pressure and central venous pressure

MAP and CVP varied slightly after osmotherapy, but there was no significant difference between the 2 groups (*P* > .05) (Table 2).

3.4. Effect of mannitol and hypertonic saline on serum sodium

With each dose of HTS administration, the average serum sodium increased from 141.8 mmol/L at pre-dose to 146.7 mmol/L at 0.5 hours after administration, and 143.5 mmol/L at 3 hours after each dose, the change was found to be statistical signification (*P*

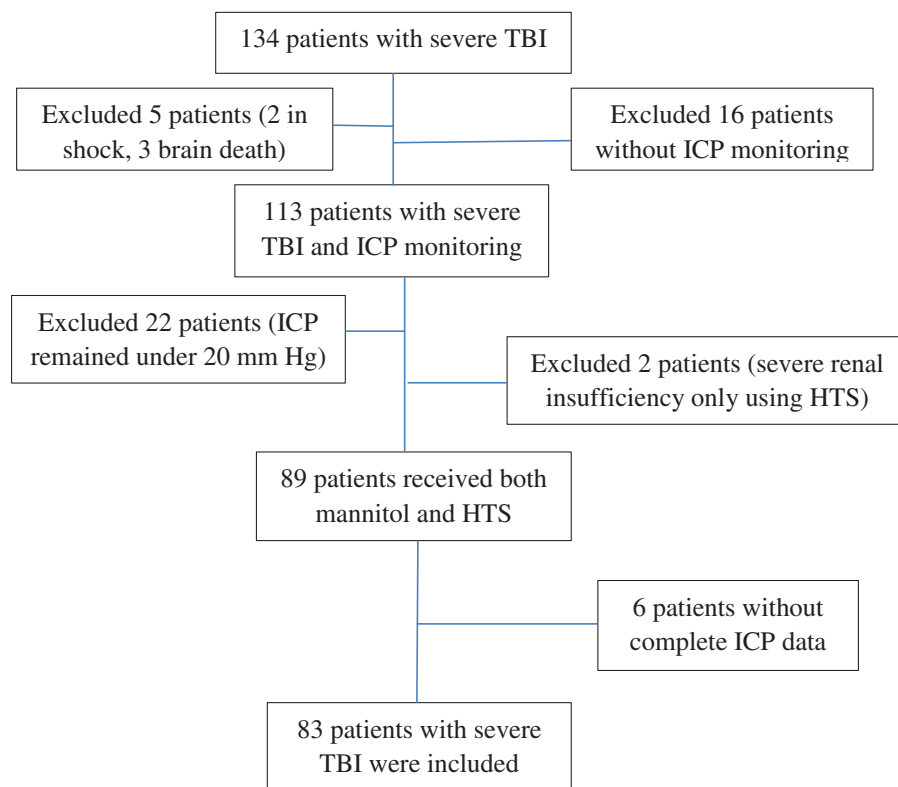


Figure 1. A flow chart of inclusion and exclusion of patients. GCS = Glasgow Coma Scale, HTS = hypertonic saline, ICP = intracranial pressure, TBI = traumatic brain injury.

Table 1
Patients and injury characteristics.

	n=83
Age, years	35 ± 19
Female:male	32:51
Mechanism of injury (n)	
Motor vehicle/motorcycle crash	62
Pedestrian struck	5
Fall	8
Assault	2
Other	6
Severity of injury	
GCS (post resuscitation, preintubation)	5 (3–7)
Extended IMPACT predicted 6 month % mortality	25 (13–38)
Surgery, (n)	
Subdural hematoma evacuation	15
Epidural hematoma evacuation	3
Intracerebral hematoma evacuation	12
Decompressive craniectomy	6

Data are expressed as mean ± standard deviation or median (interquartile range) unless otherwise indicated.

GCS = Glasgow Coma Scale, ICP = intracranial pressure, IMPACT = International Mission for Prognosis and Analysis of Clinical Trials in Traumatic brain injury.

< .05). No correlation was observed between the number of doses administered and increases in serum sodium. After treatment with 20% mannitol, the serum sodium decreased marginally ($P > .05$) (Table 2).

3.5. Variation in serum osmolality

After administration of 20% mannitol and 10% HTS, the serum osmolality increased immediately and then decreased 0.5 hours after osmotherapy with significant difference ($P < .05$), and reduced to the preliminary level 3 hours after osmotherapy ($P > .05$). There was no statistical difference between the HTS group and the mannitol group ($P > .05$) (Table 2).

3.6. Additional interventions

Two patients developed hyperosmolarity and electrolyte disturbances after repeated doses of hyperosmolar agents administration, necessitating temporary withdrawal of the study for

Table 2
Effect of hypertonic agents on physiological variables.

Parameter	Hypertonic saline (n=236)			Mannitol (n=221)			P value	
	before	After 30 min	After 180 min	before	After 30 min	After 180 min	P _t	P _{t+g}
ICP (mm Hg)	23.6 ± 3.3	12.9 ± 4.3*	15.9 ± 4.1 ^{†‡}	23.3 ± 2.9	13.5 ± 4.2*	16.7 ± 3.9 ^{†‡}	.001	ns
CPP (mm Hg)	70.3 ± 6.9	82.2 ± 7.8*	78.6 ± 7.6 ^{†‡}	71.1 ± 7.4	80.1 ± 7.6*	77.4 ± 6.9 ^{†‡}	.002	ns
MAP (mm Hg)	93.7 ± 7.3	94.8 ± 8.6	93.9 ± 8.3	94.3 ± 7.9	94.4 ± 8.5	94.2 ± 7.1	ns	ns
CVP (cmH ₂ O)	8.4 ± 2.1	8.5 ± 2.7	8.6 ± 2.9	8.5 ± 2.2	8.7 ± 2.8	8.4 ± 2.5	ns	ns
Na ⁺ (mmol/L)	141.8 ± 4.7	146.7 ± 5.1*	143.5 ± 4.5 ^{†‡}	142.3 ± 3.3	141.8 ± 4.7	141.5 ± 4.0	.038	.029
Osmolality (mOsm/L)	306.4 ± 12.3	325.6 ± 12.8*	311.6 ± 13.1 ^{†‡}	307.5 ± 11.7	323.6 ± 13.4*	310.5 ± 12.5 ^{†‡}	.017	ns

For each parameter, the averaged values of each population over the clinical course before, and 30 and 180 minutes after, completion of hyperosmolar infusion were compared. Comparisons were made using a repeated-measures model of ANOVA with analysis of infusion effect (p_i) and the combined effect of infusion and treatment group (p_{t+g}).

Post-hoc analysis (Tukey-Kramer) -

* between baseline and 30 minutes.

† between baseline and 180 minutes.

‡ between 30 minutes and 180 minutes.

CPP = cerebral perfusion pressure, CVP = central venous pressure, ICP = intracranial pressure, MAP = mean arterial pressure, Na⁺ = Serum sodium.

Table 3
Response to individual boluses of hyperosmolar agents on intracranial pressure.

	HTS (n=236)	Mannitol (n=221)	P value
Reduction of ICP (mm Hg)	9.8 ± 3.1	8.9 ± 2.6	.143
Time of Lowest ICP (min)	21.6 ± 6.1	29.7 ± 9.1	.294
Duration of the effect (h)	5.1 ± 2.7	4.4 ± 2.3	.121
Efficacy of individual doses			
Effective doses (n)	228	209	0.207
Ineffective doses (n)	8	13	χ ² = 1.59

Data are expressed as mean ± standard deviation unless otherwise indicated.

HTS = hypertonic saline, ICP = intracranial pressure.

about 10 hours with discontinuous hyperventilation and additional sedation boluses, and then they were back after osmolality and electrolyte were normal. The ICP in 4 patients did not decrease effectively after repeated doses of mannitol, and then they were dropped out of the experiment, but HTS was effective in the reduction of ICP. One patient suffered serious kidney dysfunction after repeated doses and then quit the program, as HTS was the only osmotic agent in the reduction of ICP. The ICP in 6 patients still continued to be pathologically elevated after an osmotic agent, although another osmotic agent, additional sedation boluses, hyperventilation, and barbiturate coma had been used in sequence. After repeated head CT scans, decompressive craniectomy and then mild hypothermia was performed. Finally, the patients received 236 boluses of HTS (including 8 boluses did not work in reducing ICP), and 221 boluses of mannitol (including 13 boluses did not work in reducing ICP). The percentage of the efficacy of HTS on ICP reduction appeared to be higher than mannitol, although which showed a slight difference (Table 3).

3.7. Central pontine myelinolysis

No case of CPM was confirmed in the 83 patients in this study. During hospitalization, all patients in this study received head noncontrast CT scans (range: 3–12) for the main neuroimaging modality to monitor brain lesion, edema, and structural changes, with no patient having changes consistent with CPM. Twenty five patients in the study had MRI scans while hospitalized, with no patient having changes consistent with CPM.

3.8. Neurological outcome

Neurological outcome at 3 months were measured with the GOS; 7 patients were dead, 9 were in vegetative state, 7 were bad, 34 were moderate in, and 36 were good. One death was ascribed to pulmonary embolism.

4. Discussion

We analyzed 83 consecutive patients who received osmotherapy with both HTS (236 boluses) and mannitol (221 boluses) for refractory ICH after severe TBI. We observed that:

1. HTS and mannitol were significantly and similarly effective in decreasing ICP and improving CPP;
2. The percentages of the efficacy of HTS on ICP reduction appeared to be slightly higher than mannitol.

Hyperosmolar therapy is a corner stone of the treatment of TBI patients with ICH. Mannitol has been shown to be effective for reducing ICP in TBI since the 1960 (Class II evidence) and is indicated for the treatment of ICH when signs and symptoms suggest herniation or other complications of ICH. Adults neurotrauma guidelines currently recommend mannitol for TBI patients with ICH.^[2,3] HTS, used in various concentrations alone or in combination with colloids, has been found to be useful in the management of ICH.^[12,13] The use of HTS has been increasing in recent years, primarily because of fear of acute kidney failure from repeated doses of mannitol and rebound of ICP when mannitol is withdrawn. At present, for want of conclusive evidence, it is being used as a second line hyperosmolar agent. However, a dispute exists regarding the utilization of the most ordinary osmotic agents: mannitol and HTS. Despite its long history of use in the reduction of ICH, no Class I evidence supports the use of HTS or mannitol as an agent to reduce ICP or improve neurologic outcome, and no large controlled trials comparing mannitol and HTS in these clinical studies have been performed.^[12,13] Nevertheless, it is worth discussing the relative merits of these 2 osmotic agents to determine which agent should be selected in diverse clinical situations.

Conflicting results have been reported in earlier studies that compared mannitol with HTS in TBI.^[14–21] This variation appears to be related to differences in the concentrations and doses of HTS, use of colloids in combination with HTS.^[16–19] The concentration and volume of HTS used varied significantly, ranging from 1.5% to 23.5% in concentration and 1 to 30 ml/kg in volume.^[13,22,23] There is no clinical trial to assess which concentration of HTS is the most effective in reducing ICP.^[13,23] Head-to-head comparisons of HTS and mannitol in equimolar loads for the treatment of ICH in TBI patients are very few.^[16,19] These studies examined the effects of the two agents on individual ICH episodes rather than patients, as done in this study. Sakellaridis et al reported that equimolar HTS and mannitol (mannitol 20%, 2 ml/kg, or saline 15%, 0.42 ml/kg) were significantly and similarly effective with respect to magnitude and duration of decrease in ICP.^[16] While Battison et al reported that when given in an equimolar, rapid, intravenous infusion, HTS reduced ICP more effectively than mannitol.^[19]

In the present study, we evaluated the efficacy of 10% HTS and 20% mannitol in similar osmotic burdens to treat ICH in patients with severe TBI. Doses of osmotic agents (20% mannitol, 2 ml/kg, or 10% saline, 0.63 ml/kg, which are similar osmotic load) were given alternately to the individual patient with severe TBI. We used episodes of ICH rather than patients as our units of

statistical analysis, which avoids grouping errors. Therefore, this experiment can objectively evaluate the effect of mannitol and HTS in treating episodes of ICH. As we utilized 2 osmotic agents alternately in the same patients, we could not compare the incidence of complications, survival rate, disability rate, and mortality.

The results showed that both 10% HTS and 20% mannitol decreased ICP and improved CPP effectively after infusion of them at a similar osmotic dose in the treatment of severe TBI patients with ICH ($P < .05$). HTS showed a more profound, more rapid and longer lasting effect on ICP than mannitol, although there were no significant differences in the reduction of between HTS and mannitol ($P > .05$). These are consistent with the results reported in lots of literature.^[22–24]

Whereas for patients with intractable ICH who are ineffective with mannitol, the clinical standard treatment is intractable to decrease ICP. In 4 patients of this study, who had severe diffuse brain contusions, mannitol worked very well in lowering ICP at the beginning of the osmotherapy. However, the reduction of ICP and duration of the effect decreased gradually after several doses of mannitol. Each of them received a total of 13 to 21 doses of mannitol before the effect of reducing ICP disappeared. These patients dropped out of the experiment as the ICP continued to be pathologically elevated after mannitol administration, hyperventilation, blood pressure elevation, and barbiturate coma had been used with little success, but HTS was effective in lowering ICP in these 4 patients.

In the study, in terms of ICP control, the magnitude of ICP reduction, the duration of this effect was moderately higher in the HTS group (9.8 ± 3.1 mm Hg, 5.1 ± 2.7 hours, respectively) in comparison with the mannitol group (8.9 ± 2.6 mm Hg, 4.4 ± 2.3 hours, respectively), although the difference was not statistically significant. When comparison of ICP responses to hyperosmolar infusions was based on analysis of the efficacy of individual doses, the percentages of the efficacy of HTS on ICP decrease appeared to be higher than mannitol, although which showed a slight difference ($P = 0.207$) (Table 3). Scholars also found that HTS can still effectively reduce ICP when mannitol has failed in small clinical trials.^[25,26] Nevertheless, such cases are rarely reported and are warranted to further investigate these findings. Anyway, as for patients with intractable ICH who are ineffectual with mannitol, HTS may be another choice. Presumably, the concentration of accumulated mannitol is related to the cumulative dose and duration of mannitol therapy which reverses the osmotic gradient and leads to less effectiveness in the magnitude of ICP reduction and the duration of this effect.^[7,8,27,28]

In the experiment, the plasma osmolality in 1 patient rose to 358 mOsm/L half an hour after mannitol infusion and decreased to 335 mOsm/L 3 hours after mannitol administration. Meanwhile, the creatinine of the patient increased to $156 \mu\text{mol/L}$, which was $57 \mu\text{mol/L}$ at admission. Then the patient quit the programs as HTS was the only osmotic agent used for the subsequent treatment of ICH, and the creatinine decreased to normal after mannitol discontinuation. It is wary not to exceed a plasma osmolality of 320 mOsm/L when mannitol infusion because acute kidney failure may precipitate.^[29–31]

In the study, only 1 patient developed hypernatremia (serum sodium concentration 163 mmol/L) half an hour after HTS administration and decreased to 147 mmol/L 3 hours after HTS infusion. Generally, serum sodium should be kept below 160 mmol/L.^[32] However, in clinical situations of intractable ICH, sodium concentrations as high as 180 mmol/L have been

tolerated without complications, and patients have made full recoveries from extreme levels of hyponatremia in spite of the fear of more complications.^[24]

In the experimental study, no patient had changes consistent with CPM. Our result is in conformity with those reported in the current literature.^[33,34] CPM is a feasible complication if a rapid rise in serum sodium occurs.^[35] Despite the fact that CPM has never been reported after the use of HTS, it may be best to avert using it in patients with chronic hyponatremia.

In our study, we found that 20% mannitol and 10% HTS are significantly and similarly effective in decreasing ICP. Nevertheless, the use of ICH episodes instead of patients does not permit us to reach conclusions about complications rate, because every individual patient received both 10% HTS and 20% mannitol alternately. For patients with ICH, we use HTS and mannitol alternately, not the single osmotic agent, which maybe the answer that there are few complications in the study. These results would depend on a multicenter randomized controlled clinical trials, which should be performed in the future to validate the results of the current study.

5. Conclusions

In conclusion, within the limitation of the present study, these data suggest that repeat bolus dosing of 10% HTS and 20% mannitol are significantly and similarly effective in decreasing ICP and augmenting CPP, but the effect observed in this study suggests that the proportion of efficacious doses of HTS on ICP reduction appeared to be slightly higher than mannitol. Large randomized trials are needed to further investigate these findings.

Author contributions

Conceptualization: Lingling Yang.

Data curation: Xuecai Huang, Jinping Ye.

Formal analysis: Xuecai Huang, Lingling Yang, Jinping Ye, Baoping Wang.

Investigation: Xuecai Huang, Jinping Ye, Shike He.

Methodology: Xuecai Huang, Jinping Ye, Shike He, Baoping Wang.

Project administration: Lingling Yang.

Supervision: Lingling Yang, Baoping Wang.

Validation: Xuecai Huang, Lingling Yang, Jinping Ye, Shike He, Baoping Wang.

Writing – original draft: Xuecai Huang, Shike He.

Writing – review & editing: Lingling Yang, Jinping Ye, Baoping Wang.

References

- [1] Treggiari MM, Schutz N, Yanez ND, et al. Role of intracranial pressure values and patterns in predicting outcome of traumatic brain injury: a systematic review. *Neurocrit Care* 2007;6:104–12.
- [2] Brain Trauma Foundation AANS/CNS: guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2007;24(Suppl 1):1–06.
- [3] Carney N, Totten AM, O'Reilly C, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, fourth edition. *Neurosurgery* 2017; 80:6–15.
- [4] Kim MY, Park JH, Kang NR, et al. Increased risk of acute kidney injury associated with higher infusion rate of mannitol in patients with intracranial hemorrhage. *J Neurosurg* 2014;120:1340–8.
- [5] Kaufmann AM, Cardoso ER. Aggravation of vasogenic cerebral edema by multiple-dose mannitol. *J Neurosurg* 1992;77:584–9.
- [6] McManus ML, Soriano SG. Rebound swelling of astroglial cells exposed to hypertonic mannitol. *Anesthesiology* 1998;88:1586–91.

- [7] James HE. Methodology for the control of intracranial pressure with hypertonic mannitol. *Acta Neurochir* 1980;51:161–72.
- [8] Marshall LF, Smith RW, Rauscher LA, et al. Mannitol dose requirements in brain injured patients. *J Neurosurg* 1978;48:169–72.
- [9] Mangat HS, Wu X, Gerber LM, et al. 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. *Neurosurgery* 2020;86:221–30.
- [10] Mangat HS, Chiu YL, Gerber LM, et al. Hypertonic saline reduces cumulative and daily intracranial pressure burdens after severe traumatic brain injury. *J Neurosurg* 2015;122:202–10.
- [11] Steyerberg EW, Mushkudiani N, Perel P, et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics. *PLoS Med* 2008;5:1251–61.
- [12] Kamel H, Navi BB, Nakagawa K, et al. Hypertonic saline vs mannitol for the treatment of elevated intracranial pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Care Med* 2011;39:554–9.
- [13] Poole D, Citerio G, Helbok R, et al. Evidence for mannitol as an effective agent against intracranial hypertension: an individual patient data meta-analysis. *Neurocrit Care* 2020;32:252–61.
- [14] Anstey J, Taccone F, Udy A, et al. Early osmotherapy in severe traumatic brain injury: an international multicentre study. *J Neurotrauma* 2020;37:178–84.
- [15] Cotteceau V, Masson F, Mahamid E, et al. Comparison of effects of equiosmolar doses of mannitol and hypertonic saline on cerebral blood flow and metabolism in traumatic brain injury. *J Neurotrauma* 2011;28:2003–12.
- [16] Sakellariadis N, Pavlou E, Karatzas S, et al. Comparison of mannitol and hypertonic saline in the treatment of severe brain injuries. *J Neurosurg* 2011;114:545–8.
- [17] Francony G, Fauvage B, Falcon D, et al. Equimolar doses of mannitol and hypertonic saline in the treatment of increased intracranial pressure. *Crit Care Med* 2008;36:795–800.
- [18] ICHai C, Armando G, Orban JC, et al. Sodium lactate vs mannitol in the treatment of intracranial hypertensive episodes in severe traumatic brain-injured patients. *Intensive Care Med* 2009;35:471–9.
- [19] Battison C, Andrews PJD, Graham C, et al. Randomized, controlled trial on the effect of a 20% mannitol solution and a 7.5% saline/6% dextran solution on increased intracranial pressure after brain injury. *Crit Care Med* 2005;33:196–202.
- [20] Santacruz CA, De Backer D, Taccone FS, et al. Treatment of intraparenchymal hypertension with hyperosmotic therapy: hypertonic saline 7.45% vs. mannitol 20%. *Minerva Anestesiol* 2016;82: 186–95.
- [21] Jagannatha AT, Sriganesh K, Devi BI, et al. An equiosmolar study on early intracranial physiology and long term outcome in severe traumatic brain injury comparing mannitol and hypertonic saline. *J Clin Neurosci* 2016;27:68–73.
- [22] Mortazavi MM, Romeo AK, Deep A, et al. Hypertonic saline for treating raised intracranial pressure: literature review with meta-analysis. *J Neurosurg* 2012;116:210–21.
- [23] Lazaridis C, Neyens R, Bodle J, et al. High-osmolarity saline in neurocritical care: systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2013;41:1353–60.
- [24] Fink ME. Osmotherapy for intracranial hypertension: mannitol vs hypertonic saline. *Continuum (Minneapolis)* 2012;18:640–54.
- [25] Worthley LI, Cooper DJ, Jones N. Treatment of resistant intracranial hypertension with hypertonic saline. *J Neurosurg* 1988;68:478–81.
- [26] Horn P, Münch E, Vajkoczy P, et al. Hypertonic saline solution for control of elevated intracranial pressure in patients with exhausted response to mannitol and barbiturates. *Neuro Res* 1999;21:758–64.
- [27] Sankar T, Assina R, Karis JP, et al. Neurosurgical implications of mannitol accumulation within a meningioma and its peritumoral region demonstrated by magnetic resonance spectroscopy: case report. *J Neurosurg* 2008;108:1010–3.
- [28] Palma L, Bruni G, Fiaschi AI, et al. Passage of mannitol into the brain around gliomas: a potential cause of rebound phenomenon. A study on 21 patients. *J Neurosurg Sci* 2006;50:63–6.
- [29] Dorman HR, Sondheimer JH, Cadnapaphornchai P. Mannitol-induced acute renal failure. *Medicine (Baltimore)* 1990;69:153–9.
- [30] Visweswaran P, Massin EK, Dubose TD Jr. Mannitol-induced renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1028–33.
- [31] Weaver A, Sica DA. Mannitol-induced acute renal failure. *Nephron* 1987;45:233–5.

- [32] Kochanek PM, Tasker RC, Carney N, et al. Guidelines for the management of pediatric severe traumatic brain injury, third edition: update of the Brain Trauma Foundation guidelines. *Pediatr Crit Care Med* 2019;20(3S Suppl 1):S1–82.
- [33] Koenig MA, Bryan M, Lewin JL, et al. Reversal of transtentorial herniation with hypertonic saline. *Neurology* 2008;70:1023–9.
- [34] Lewandowski-Belfer JJ, Patel AV, Darracott RM, et al. Safety and efficacy of repeated doses of 14.6 or 23.4% hypertonic saline for refractory intracranial hypertension. *Neurocrit Care* 2014;20:436–42.
- [35] Norenberg MD. Central pontine myelinolysis: historical and mechanistic considerations. *Metab Brain Dis* 2010;25:97–106.