

Manitol – fundamentos para sua utilização

ASDRUBAL FALAVIGNA*

NELSON P. FERREIRA**

JORGE L. KRAEMER***

SINOPSE

O diurético osmótico manitol é uma droga amplamente utilizada em neurocirurgia e neurologia a fim de diminuir a pressão intracraniana e melhorar a microcirculação cerebral. As teorias sobre seu mecanismo de ação são revisadas: gradiente osmótico pela barreira hematoencefálica, auto-regulação vascular e neutralização dos radicais livres do oxigênio. Sua posologia é empírica, segundo a experiência própria de cada autor. O conhecimento dos critérios básicos para o uso do manitol e de sua reposição hidreletrolítica é fundamental para a manutenção da osmolaridade sérica em valores terapêuticos.

UNITERMOS: Manitol, Pressão Intracraniana, Pressão Osmótica, Edema Cerebral.

ABSTRACT

Osmotic diuretic mannitol is one of the most frequently used drug in neurosurgical and neurological practice to lower intracranial pressure and enhance cerebral blood flow. The theories regarding its action mechanism are reviewed: osmotic gradient to blood-brain barrier, vascular autoregulation and neutralization of oxygen free radicals. The mannitol doses are established empirically, related to the author's own experience. Knowledge of basic criteria for the use of mannitol and adequate fluid replacement is essential to maintain serum osmolarity in therapeutic values.

KEY WORDS: Mannitol, Intracranial Pressure, Osmotic Pressure, Cerebral Edema.

INTRODUÇÃO

O manitol é um diurético osmótico livremente filtrado no glomérulo, com reabsorção limitada pelo túbulo renal e relativamente inerte pelos critérios farmacológicos. Quando administrado intravenosamente eleva a osmolaridade plasmática e renal, aumentando a diurese. Na clínica médica geral, prescreve-se o uso terapêutico do manitol nos casos de insuficiência renal aguda oligúrica e no glaucoma. O efeito de soluções hiperosmolares no tratamento da hipertensão intracraniana (HIC) foi relatado em 1919 por Weed e McKibben (1), sendo o manitol introduzido clinicamente em 1961 por Wise e Chater (2).

Vários autores (3, 4, 5, 6) estudaram a resposta de diminuição da pressão intracraniana (PIC) após o uso do manitol, não havendo uma conclusão segura em relação ao mecanismo de ação, à farmacocinética, à posologia e ao intervalo de administração. O manitol pode tornar-se uma droga deletéria quando seus efeitos adversos forem ignorados ou subestimados (4, 7, 8).

Atualmente, o manitol é utilizado no tratamento da HIC decorrente de lesões traumáticas, vasculares, tumorais e inflamatórias.

O objetivo do trabalho é revisar critérios para o tratamento da HIC com diurético osmótico, abrangendo o mecanismo de ação do manitol, o intervalo de uso segundo a monitorização da PIC e a osmolaridade sérica, e a reposição ideal de fluidos.

MECANISMO DE AÇÃO

Gradiente osmótico através da barreira hematoencefálica

A diferença de concentração hemato-intersticial, após o uso do manitol, é formada entre as moléculas do manitol no sangue e o líquido intersticial cerebral, promovendo uma migração da água do cérebro para o compartimento vascular (6, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17). Segundo Reed e Woodbury (18), Pappius e Dayes (19), e García-Sola e colaboradores (20), a ação dos diuréticos osmóticos depende da integridade da barreira hematoencefálica (BHE), com mínimo efeito em sua disfunção. Entretanto, Bell e colaboradores (21), em estudo com imagens por ressonân-

* Neurocirurgião. Ex-Residente do Serviço de Neurocirurgia do Hospital São José – Santa Casa de Porto Alegre. Ex-Fellow do Serviço de Neurocirurgia do *Columbia University – New York*.

** Livre-Docente da UFRGS. Professor adjunto da UFRGS e da FFFCMPA. Diretor Médico do Hospital São José – Santa Casa de Porto Alegre.

*** Professor do Curso de Pós-Graduação em Cirurgia da UFRGS e da FFFCMPA-ISCMPA. Mestre pela UFRGS e Doutor em Neurocirurgia pela Universidade Federal de São Paulo.

Endereço para correspondência:

Asdrubal Falavigna

Rua Moreira César 2712/sl. 1 – CEP 95034-000 – Caxias do Sul – RS – Fone (054) 221-3728.

e-mail: asdrubal@visao.com.br

cia magnética em pacientes com tumores cerebrais, comprovaram uma retirada maior de líquido cerebral do lobo lesado em relação ao não lesado, provavelmente em consequência da diminuição da resistência hidráulica nos capilares do lobo lesado pela quebra da BHE. A resistência hidráulica nos capilares cerebrais, cujos poros são de 8 ângstrons, apresenta-se três mil vezes maior do que a dos capilares sistêmicos, os quais apresentam poros de 60 ângstrons, não permitindo uma saída rápida da molécula de água, cujo tamanho é de 4 ângstrons, do interstício cerebral (22). Dados similares foram documentados por Albright e colaboradores (12), que comprovam que a albumina é tão efetiva quanto o manitol na desidratação cerebral, porém sem a propriedade de diminuir a PIC. Assim sendo, não existe uma relação direta entre desidratação cerebral e PIC, havendo conseqüentemente, com o uso do manitol, a ativação de outros mecanismos de ação para a redução da PIC. Takagi e colaboradores (23), no "V Simpósio Internacional de Pressão Intracraniana", em 1982, relataram seus resultados sobre o estudo do conteúdo líquido cerebral em gatos pela técnica microgravitacional antes e após o uso do manitol, com resultado de mínima ou nenhuma diminuição do mesmo, não comprovando a ação osmótica do manitol. Oyesiku e Amacher (24) referem a inexistência de dados que suportem a validade da teoria do mecanismo de ação do manitol por gradiente osmótico através da BHE. Hartwell e Sutton (25) demonstram haver, com o uso do manitol, uma diminuição do valor da PIC previamente à desidratação da substância branca, sendo essa redução devida a alterações vasculares cerebrais.

Auto-regulação vascular

A ação terapêutica do manitol depende da integridade da auto-regulação vascular cerebral. Na auto-regulação cerebral normal, o fluxo sanguíneo cerebral (FSC) permanece inalterado e a PIC diminui de 27,2% do controle após o uso do manitol. Na auto-regulação alterada, observa-se um aumento do FSC e uma redução da PIC de apenas 4,7% do controle (26). Foram desenvolvidas três teorias para tentar explicar o mecanismo de auto-regulação vascular:

- A. *Auto-regulação pressórica*: a auto-regulação pressórica de Bayliss estabelece que o aumento da pressão arterial média ocasiona distensão e contração reativa dos vasos sistêmicos, levando a uma diminuição do volume sanguíneo cerebral (VSC) e conseqüente diminuição da PIC (27). Entretanto, Raisis e colaboradores (28) observaram, mediante o aumento retrógrado da pressão venosa cerebral, a existência de um aumento do diâmetro do vaso e não uma vasoconstrição reativa, o que é um argumento contra o efeito de Bayliss.
- B. *Vasoconstrição direta*: causada pelo efeito direto do manitol na parede do vaso, causando vasoconstrição

(29). Esse mecanismo de ação foi contrariado pelo trabalho de Takayasu e Dacey (30), o qual mostrou que a característica hiperosmolar do manitol ocasiona *in vitro* uma vasodilatação pela inibição do influxo do cálcio.

- C. *Auto-regulação metabólica*: o controle da auto-regulação vascular pelo metabolismo cerebral é proposto por Muizelaar e colaboradores (26, 31). Segundo os autores, o manitol ocasiona diminuição da viscosidade sanguínea através do aumento do volume plasmático, da maior deformidade das hemácias e da diminuição da agregação e do volume corpuscular médio das células vermelhas. A diminuição da viscosidade sanguínea induz a redução da resistência cérebro-vascular (RCV), com conseqüente aumento do FSC. O aumento do FSC e da taxa de entrega do oxigênio (32) resulta em vasoconstrição cerebral reacionária, a fim de manter o FSC constante, reduzindo o VSC e a PIC. Na presença de auto-regulação vascular deficiente, a permanência da PIC elevada após a administração do manitol é decorrente de falha da vasoconstrição, não estando associada com quebra da BHE e conseqüente entrada de manitol para o interstício cerebral. Tal fato foi observado por Muizelaar e colaboradores (26) por meio dos seguintes dados: (a) nos casos de dano da BHE e saída do manitol do compartimento vascular para o cerebral, seria esperado um edema vasogênico severo, com conseqüente aumento da PIC, porém foi observado, após a administração do manitol, um valor similar da PIC na auto-regulação normal e alterada, (b) o aumento da pressão sanguínea deveria aumentar o edema cerebral e a PIC, entretanto isto não acontece no teste de noradrenalina, e (c) a quebra da BHE e o extravasamento do manitol para o interstício não explica o aumento do FSC na ausência de alteração da PIC.

Aumento da absorção líquórica

Segundo Takagi e colaboradores (23), o manitol promove uma aceleração da absorção do líquido cefalorraquiano.

Diminuição da formação líquórica

Donato e colaboradores (16) evidenciaram que o uso do manitol provoca uma redução no volume líquórico pela diminuição da sua velocidade de formação.

Neutralização dos radicais livres do oxigênio

No traumatismo craniocéfálico há aumento dos radicais livres do oxigênio, os quais apresentam propriedades vasoconstritoras diretas, levando à isquemia cerebral.

Yang e colaboradores (33) relatam que o manitol reduz o radical livre do peróxido de hidrogênio. Kobayashi e colaboradores (34) demonstraram a efetividade do manitol na isquemia cerebral focal.

MANITOL E VISCOSIDADE SANGÜÍNEA

Em ordem decrescente, os cinco principais fatores responsáveis pela viscosidade sanguínea são: (1º) viscosidade plasmática; (2º) concentração das células vermelhas; (3º) agregação das hemácias; (4º) deformabilidade das hemácias; e (5º) volume corpuscular médio das hemácias. Burke e colaboradores (35) obtiveram amostras sanguíneas seriadas de pacientes em uso de manitol (1g/kg) para estudar o grau de diminuição da viscosidade sanguínea. O uso da droga não modificou a viscosidade plasmática, porém foram observados: (a) diminuição da concentração de células vermelhas devido ao aumento do volume plasmático; (b) diminuição da agregação e do volume corpuscular médio das hemácias; e (c) aumento da sua deformidade. Os três últimos fatores, agregação, volume corpuscular médio e deformidade, alteram-se pela interação reversível com o plasma hiperosmolar causada pelo manitol, levando a uma redução da viscosidade sanguínea nos vasos de pequeno calibre (capilares e arteríolas) e melhorando a microperfusão cerebral. Os autores concluíram que a diminuição da viscosidade sanguínea nos vasos de pequeno calibre necessita de um estado hiperosmolar sanguíneo (285-300 mOsm/l). A diminuição da viscosidade sanguínea e do hematócrito foram também evidenciadas por outros autores (14, 36, 37). Nem toda substância hiperosmolar (albumina) é capaz de promover diminuição da PIC, pois nem toda substância hiperosmolar tem ação nos fatores da viscosidade sanguínea anteriormente comentados (12, 21, 38). Muizelaar e colaboradores (31) descreveram um pico máximo de 21% na diminuição da viscosidade sanguínea, que ocorre 10 minutos após a administração do manitol, o qual é seguido de um pico de aumento máximo de 10% em torno dos 75 minutos. Segundo Bake e colaboradores (35), o tempo de ação do manitol na viscosidade sanguínea é de 4 horas.

MANITOL E DIÂMETRO DO VASO

Segundo Takayasu e Dacey (30), o manitol, por sua característica hiperosmolar, produz *in vitro* uma vasodilatação por inibição do influxo do cálcio. Quando injetado *in vivo*, na dose de 1g/kg, produz um pequeno aumento da osmolaridade plasmática (10mOsmol), ocasionando uma vasodilatação cerebral inferior a 5%, a qual é facilmente vencida pela vasoconstrição auto-reguladora metabólica, resultando o efeito final vasoconstritor da droga. Muizelaar e colaboradores (31) relataram uma vasoconstrição cerebral máxima de 14,4%, que ocorre 10 minutos após inje-

ção do manitol, e uma vasodilatação cerebral máxima de 12,1% em 75 minutos. O grau de vasoconstrição é o mesmo que o observado durante a hiperventilação.

MANITOL E PRESSÃO INTRACRANIANA

Após o uso do manitol, a vasoconstrição cerebral inicial, seguida por vasodilatação, correlaciona-se com a alteração da viscosidade sanguínea e com a PIC. A máxima redução da PIC foi de 29,6% após 12 minutos, com um aumento máximo de 39% aos 75 minutos. Comparativamente a hiperventilação promove uma diminuição de 25% da PIC inicial (31).

MANITOL E OSMOLARIDADE SANGÜÍNEA

De acordo com James (6), Miller (38), e McLaurin e Towbin (39), o estado hiperosmolar induzido pelo manitol deve ser avaliado constantemente a fim de se manter um nível terapêutico na faixa de 290 a 310 mOsm/l. Um valor de osmolaridade acima de 320 mOsm/l torna uma nova administração não só ineficaz, já que sua ação depende de um estado hiperosmolar súbito, como também perigosa. Acima desse valor poderá ocorrer quebra da BHE com passagem da droga para o cérebro lesado e conseqüente aumento da PIC, lesão renal devido a necrose tubular aguda, indução de acidose metabólica e lesão celular (4, 7, 8).

MANITOL E FUROSEMIDA

Pollay e colaboradores (40) demonstram haver sinergismo entre o manitol (1g/kg) e a furosemida (0,7mg/kg), com diminuição da PIC de 62,4% versus 56,6% no tratamento isolado com manitol, prolongando também a manutenção dos valores baixos da PIC por 5 horas versus 2 horas. O mecanismo de ação principal da furosemida é o de excreção preferencial de água sobre o soluto, sustentando assim o gradiente osmótico do manitol (40). Inibe também a formação de líquido em 25% na dose de 0,7 mg/kg e em 94% na dose de 20 mg/kg (41).

Em pacientes com aumento de PIC, deve-se usar inicialmente a furosemida, a fim de promover retirada do excesso de líquido circulante e diminuir a produção de líquido. O manitol, se indicado como primeira escolha, aumentaria o volume plasmático mais rapidamente que a *clearance* renal do fluido, causando aumento do VSC e, conseqüentemente, da PIC, podendo levar a quadros de isquemia e herniação cerebrais (9). McLaurin e Towbin (39) e Abud-Madi e colaboradores (42) não aceitam a hipótese do aumento secundário da PIC logo após o uso do manitol, adotando-o como fármaco diurético de primeira opção para o tratamento da HIC.

POSOLOGIA

A posologia do manitol é bastante empírica, apresentando ampla variação na dose de administração, no intervalo de uso e no método de administração. Existem, contudo, alguns critérios estabelecidos quanto ao uso do manitol: (a) administração, sempre que possível, com monitorização da PIC (3, 4, 6, 9, 12, 26, 38, 43), (b) medição freqüente da osmolaridade plasmática, eletrólitos séricos, função renal e *osmolal gap*, principalmente quando o intervalo de uso for inferior a 3 ou 4 horas (14, 43, 44, 45), pois em humanos a meia-vida varia de 39 a 103 minutos, com uma média de 71 minutos (46); (c) administração da menor dose possível para manter a PIC em valores desejados, pois a administração inicial excessiva requer, posteriormente, quantidades ainda maiores para controle da PIC (4, 5, 39). Pequenas doses iniciais são tão efetivas quanto doses maiores (4, 5) e reduzem a incidência do fenômeno rebote e do distúrbio de osmolaridade (4, 6); e (d) a duração do uso deve ser a menor possível, pois a administração crônica inverte o gradiente de concentração osmótica entre o cérebro edematoso e o plasma (47, 48).

McGrawn e colaboradores (5) utilizam a PIC inicial como parâmetro para a quantidade de manitol a 20% a ser administrada, indicando a dose repetida de 100 ml quando a PIC estiver entre 25 mmHg a 50 mmHg, até a mesma baixar de 25 mmHg. Nenhuma dose de manitol é administrada até que a PIC aumente acima de 25 mmHg e mantenha-se neste nível durante um tempo igual ou maior de 10 minutos. Nos casos de PIC acima de 50 mmHg a dose inicial de manitol a 20% varia de 250 a 500 ml, devido à diminuição da resposta da PIC ao manitol diante desse valor elevado de pressão cerebral.

Marshall e colaboradores (4) recomendam o uso inicial na dose de 0,25 g/kg, a qual elevará o gradiente osmótico em torno de 10 mOsm/l. O intervalo de uso sugerido é de 3 a 4 horas. Na dose de 1 g/kg o efeito do manitol é mais prolongado, necessitando nova dose somente em torno de 6 horas.

McLaurin e Towbin (39) utilizam o manitol na dose de 0,25 a 2 g/kg com intervalo mínimo de 3 a 4 horas, pois sua ação depende inteiramente do aumento súbito da osmolaridade intravascular, o que é reduzido na administração freqüente ou contínua da droga.

Wilkinson (49) propõe a dose de 0,25-0,35 g/kg/h, com medida da osmolaridade plasmática em intervalos freqüentes, devendo o manitol ser suspenso se a osmolaridade em 30 minutos após a administração da droga apresentar um valor igual ou superior de 320 mOsm/l ou se, após 60 minutos, apresentar um valor de 310 mOsm/l.

James (6) recomenda a dose de 1 g/kg com intervalo de uso de 3 a 4 horas.

Szewczykowski e colaboradores (3) propõem o uso contínuo do manitol na dose de 0,6 g/kg/h durante um período de 3 horas, apresentando como vantagem a diminui-

ção da dose horária de manitol e o controle satisfatório da PIC.

Bullock (43) administra a droga rapidamente, na média de 20 minutos, em doses variando de 0,25-1 g/kg. A infusão do manitol rapidamente, "em bolo", é mais efetiva e segura do que a administração contínua.

Takagi e colaboradores (15) relatam que tanto a dose do manitol como a rápida velocidade de infusão são fatores determinantes na diminuição da PIC.

REPOSIÇÃO HIDRELETROLÍTICA

A rapidez com que a PIC retorna ao valor pré-tratamento após o uso do manitol não parece estar relacionada primariamente com a dose administrada, mas sim com o volume da reposição hídrica (6). Deve haver uma restrição hídrica a fim de se manter a osmolaridade sérica no valor médio de 300 mOsm/l (38, 39). Esta restrição deverá ser cautelosa quando associada a agentes hiperosmolares, diuréticos e dexametasona, a fim de evitar desidratação e insuficiência renal severas (7). A hemodiálise promove rápida resolução da anúria e recuperação da falência renal na nefrotoxicidade causada pelo manitol (8).

O cálculo do balanço hídrico do paciente (líquido administrado menos débito urinário) deverá ser realizado de hora em hora. Este balanço não deverá exceder, negativamente, a 500 a 1000 ml nas primeiras 24 horas. Após 24 horas, o líquido administrado deve ser igual ao débito urinário, sendo as perdas insensíveis (500 a 800 ml/dia) o fator desencadeante de uma desidratação moderada (6). Uma restrição de 50% do valor calculado para reposição líquida parece ser o suficiente no controle da PIC (50). O soro de reposição deve ser isosmótico (51). Soro fisiológico 0,9% com uma osmolaridade de 310 mOsm/l é o fluido mais apropriado para a administração venosa (50). Ajustes são feitos de acordo com o estado hidreletrolítico prévio, pressão arterial média e pressão venosa central (6). James (6) recomenda medidas de eletrólitos de 12/12 horas em adultos e de 8/8 horas em crianças, com avaliação repetitiva da osmolaridade sérica. O sódio sérico é mantido em valores entre 130 a 150 mEq/l, e o potássio entre 3,5 a 5,0 mEq/l. O manitol é suspenso quando a osmolaridade sérica estiver acima de 300 mOsm/l.

Nos casos de insucesso na diminuição de PIC pelo manitol ou de aparecimento de complicações pelo seu uso em altas doses (ex. hipotensão em 20% dos casos), é indicado o uso de solução salina hipertônica de NaCl 3% na dose de 50 ml (osmolaridade de 462 mOsm/l) administrados na velocidade de 10 a 15 minutos (50, 52). Na presença de choque hipovolêmico associado com elevação da PIC, a administração de 250 ml de solução salina hipertônica 7,5% é tão efetiva como o manitol no tratamento da hipertensão intracraniana, apresentando como função adicional o equilíbrio do volume plasmático (53, 54, 55).

PRECAUÇÕES

As complicações mais freqüentemente observadas com o uso do manitol são: hiponatremia (45), hiperpotassemia (44), desidratação severa (7, 56), descompensação cardíaca em paciente com insuficiência cardíaca (56), congestão ou edema pulmonar (56), insuficiência renal aguda (7, 8, 44), e acidose metabólica (7,44).

FENÔMENO REBOTE

A presença do fenômeno rebote após a suspensão do manitol é controversa (14, 20, 31, 57). Existe relato de que o manitol deve ser diminuído gradativamente, evitando assim a inversão do gradiente de pressão, maior no espaço intersticial cerebral do que no vaso sanguíneo, com conseqüente saída de líquido do vaso para o interstício e formação do edema cerebral (14, 20, 57). Entretanto, Muizelaar e colaboradores (31) consideram o fenômeno como um problema insignificante, ocorrendo somente em pacientes sem reposição hídrica e com o uso de altas doses do manitol. Nos casos em que há aporte hídrico satisfatório e uso adequado do manitol, tal efeito não se registra.

CONCLUSÕES

- Várias teorias tentam explicar o mecanismo de ação do manitol. Os dados apresentados nesta revisão não permitem concluir quais explicações são válidas ou quais são as mais importantes.
- A infusão do manitol rapidamente, em bolo, é mais segura e efetiva do que sua administração contínua durante 3 horas. O tempo de uso do manitol deve ser o menor possível para evitar inversão do gradiente de concentração e lesão renal aguda.
- O uso do manitol deverá ser acompanhado, sempre que possível, pelo controle da osmolaridade plasmática e pela monitorização da PIC.
- O controle da osmolaridade plasmática é indicado, principalmente, quando o intervalo de administração da droga for inferior a 3 ou 4 horas, a fim de manter um valor terapêutico na faixa de 290 a 310 mOsm/l. O manitol deve ser suspenso se a osmolaridade, em 30 minutos após a administração da droga, apresentar um valor igual ou superior de 320 mOsm/l ou se, após 60 minutos, o valor for de 310 mOsm/l.
- A monitorização da PIC permite a administração do manitol quando o valor da PIC for acima de 20 mmHg e sua menor dose possível a fim de manter o valor desejado da PIC, pois sabe-se que a administração inicial excessiva requer, posteriormente, doses maiores para o controle da PIC. No uso do manitol em intervalo de tempo abaixo de 4 horas para manter a PIC em valores normais, deve-se controlar a osmolaridade plasmática e utilizar, concomi-

tante ao manitol, outros métodos para diminuição da PIC: hiperventilação, drenagem de líquido do sistema ventricular, barbitúricos e corticóides, nos tumores cerebrais.

- Na impossibilidade de controle da osmolaridade plasmática e da monitorização da PIC, o intervalo de administração do manitol deverá ser, no mínimo, de 4 a 6 horas, a fim de se evitar inversão do gradiente de concentração e lesão renal, devendo-se iniciar com dose pequena de 0,25 g/kg e aumentá-la conforme a evolução neurológica do paciente.
- São importantes a medida diária de eletrólitos e o cálculo de balanço hídrico de 4/4 horas. Este balanço não deverá exceder, negativamente, de 500 a 1000 ml nas primeiras 24 horas. Após 24 horas, o líquido administrado deve ser igual ao débito urinário, sendo as perdas insensíveis (500 a 800 ml/dia) o fator desencadeante de uma desidratação moderada. A administração de soro isosmótico para reposição hídrica é o mais apropriado para o controle da desidratação e para a manutenção do efeito hiperosmolar do manitol.
- Nos casos de choque hipovolêmico associado com elevação da PIC, por exemplo no politraumatizado, com traumatismo craniano, é indicado o uso de 250 ml de solução salina hipertônica a 7,5%, ao invés do manitol, pela função adicional de equilibrar o volume plasmático.
- Na presença de insucesso do manitol em diminuir a PIC ou pelo aparecimento de hipotensão, é sugerido o uso de 50 ml de solução salina hipertônica de NaCl a 3%, administrados na velocidade de 10 a 15 minutos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WEED LH, MCKIBBEN PS. Experimental alteration of brain bulk. *Am J Physiol* 1919; 48:531-58.
2. WISE BL, CHATER N. Use of hypertonic mannitol solutions to lower cerebrospinal fluid pressure and decrease brain bulk in man. *Surg Forum* 1961; 12:398-9.
3. SZEWCZYKOWSKI J, SLIWKA S, KUNICKI A, et al. Computer-assisted analysis of intraventricular pressure after mannitol administration. *J Neurosurg* 1975; 43: 136-41.
4. MARSHALL LF, SMITH RW, RAUSCHER LA, SHAPIRO HM. Mannitol dose requirements in brain-injured patients. *J Neurosurg* 1978; 48: 169-72.
5. MCGRAWN CP, ALEXANDER JR E, HOWARD G. Effect of dose and dose schedule on the response of intracranial pressure to mannitol. *Surg Neurol* 1978; 10: 127-30.
6. JAMES HE. Methodology for the control of intracranial pressure with hypertonic mannitol. *Acta Neuroch* 1980; 51:161-72.
7. SHENKIN HA, BEZER HS, BOUZARTH WF. Restricted fluid intake. Rational management of the neurosurgical patient. *J Neurosurg* 1976; 45:432-6.
8. GADALLAH MF, LYNN M, WORK J. Case report: mannitol nephrotoxicity syndrome: role of hemodialysis and postulate of mechanisms. *Am J Med Sci* 1995; 309:219-22.
9. COTTRELL JE, ROBUSTELLI A, POST K, TUNDORF H. Furosemide and mannitol induced changes in intracranial pressure and serum osmolality and electrolytes. *Anesthesiology* 1977; 47:28-30.

10. TAKAGI H, SHAPIRO K, MARMAROU A, WISOFF H. Microgravimetric analysis of human brain tissue. Correlation with computerized tomography scanning. *J Neurosurg* 1981; 54:797-801.
11. CASCINO T, BAGLIVO J, CONTI J, SEWCZYKOWSKI J, POSNER JB, ROTTENBERG DA. Quantitative CT assessment of furosemide and mannitol induced changes in brain water content. *Neurology* 1983; 33:898-903.
12. ALBRIGHT AL, LATCHAW RE, ROBINSON AG. Intracranial and systemic effects of osmotic therapy in experimental cerebral edema. *J Neurosurg* 1984; 60:481-9.
13. AUER LM, HASELSBERGER K. Effect of intravenous mannitol on cat pial arteries and veins during normal and elevated intracranial pressure. *Neurosurgery* 1987; 21:142-6.
14. RUDEHILL A, GORDON E, OHMAN G, LINDQVIST C, ANDERSSON P. Pharmacokinetics and effects of mannitol on hemodynamics, blood and cerebrospinal fluid electrolytes, and osmolality during intracranial surgery. *J Neurosurg Anesthesiol* 1993; 5:4-12.
15. TAKAGI H, TANAKA M, OHWADA T, TOMONAGA F. Pharmacokinetic analysis of mannitol in relation to the decrease of ICP. In: Avezaat CJJ, Eijndhoven JHM, Maas AIR, Tans JTJ, eds. *Intracranial Pressure VIII*. Berlin Heidelberg New York: Springer. 1993: 596-600.
16. DONATO T, SHAPIRA Y, ARTRU A, POWERS K. Effect of mannitol on cerebrospinal fluid dynamics and brain tissue edema. *Anesth Analg* 1994; 78: 58-66.
17. KOBAYASHI T, ICHIKAWA T, KONDO R, YOSHIYAMA Y, TOMONAGA F, OHWADA T. Pharmacokinetic study of mannitol in subjects with increased ICP. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1994; 60:538-40.
18. REED DJ, WOODBURY DM. Effect of hypertonic urea on cerebrospinal fluid pressure and brain volume. *J Physiol* 1962; 164:252-64.
19. PAPIUS HM, DAYES LA. Hypertonic urea - Its effect on the distribution of water and electrolytes in normal and edematous brain tissues. *Arch Neurol* 1965; 13:395-402.
20. GARCÍA-SOLA R, PULIDO P, CAPILLA P. The immediate and long-term effects of mannitol and glycerol. A comparative experimental study. *Acta Neurochir* 1991; 109:114-21.
21. BELL BA, KEAN DM, MACDONALD HL, et al. Brain water measured by magnetic resonance imaging. Correlation with direct estimation and changes after mannitol and dexamethasone. *Lancet* 1987; 8524:66-9.
22. FENSTERMACHER JD, JOHNSON JA. Filtration and reflection coefficients of the rabbit blood-brain barrier. *Am J Physiol* 1966; 211:341-6.
23. TAKAGI H, SAITO T, KITAHARA T, MORII S, OHWADA T, YADA K. The mechanism of the ICP-reducing effect of mannitol. In: Ishii S, Nagai H, Brock M, eds. *Intracranial pressure V*. Berlin Heidelberg New York: Springer, 1983: 729-33.
24. OYESIKU NM, AMACHER AL. Intracranial pressure. In: Howe JR, ed. *Patient Care in Neurosurgery*. Georgia: Little, Brown and Company, 1990: 15-60.
25. HARTWELL RC, SUTTON LN. Mannitol, intracranial pressure, and vasogenic edema. *Neurosurgery* 1993; 32:444-50.
26. MUIZELAAR JP, H A LUTZ I, BECKER DP. Effect of mannitol on ICP and CBF and correlation with pressure autorregulation in severely head injury patients. *J Neurosurg* 1984; 61:700-6.
27. BAYLISS WM. On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. *J Physiol* 1902; 28:220-31.
28. RAISIS JE, KINDT GW, MCGILLICUDDY JE, GIANNOTA SL. The effects of primary elevation of cerebral venous pressure on cerebral hemodynamics and intracranial pressure. *J Surg Rev* 1979; 26:101-7.
29. KRISHNAMURTY VSR, ADAMS HR, SMITHERMAN TC, TEMPLETON GH, WILLERSON JT. Influence of mannitol on contractile responses of isolated perfused arteries. *Am J Physiol* 1977; 232:H59-H66.
30. TAKAYASU M, DACEY JR RG. Effects of mannitol on intracerebral arteriolar diameter in vitro: extraluminal and intraluminal application. *Neurosurgery* 1989; 25:747-51.
31. MUIZELAAR JP, WEI EP, KONTOS HA, BECKER DP. Mannitol causes compensatory cerebral vasoconstriction and vasodilation in response to blood viscosity changes. *J Neurosurg* 1983; 59:822-8.
32. WINN HR, WELCH JE, RUBIO R. Brain adenosine production in rat during sustained alteration in systemic blood pressure. *Am J Physiol* 1980; 239:636-41.
33. YANG MW, LIN CY, CHAN KH, LIN KY, LEE TY, CHAN SH. Mannitol reduces plasma hydrogen peroxide free radical in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Ma Tsui Hsueh Tsa Chi* 1992; 30:65-70.
34. KOBAYASHI H, IDE H, KABUTO M, HANDA Y, KUBOTA T, ISHII Y. Effect of mannitol on focal cerebral ischemia evaluated by somatosensory-evoked potentials and magnetic resonance imaging. *Surg Neurol* 1995; 44:55-61.
35. BURKE AM, QUEST DO, CHEN S, CERRI C. The effects of mannitol on blood viscosity. *J Neurosurg* 1981; 55:550-3.
36. WOOD JH, SIMEONE FA, FINK EA. Hypervolemic hemodilution in experimental focal cerebral ischemia. Elevation of cardiac output, regional cortical blood flow and ICP after intravascular volume expansion with low molecular weight dextran. *J Neurosurg* 1983; 59:500-9.
37. ANDREWS RJ, BRINGAS JR, MUTO RP. Effects of mannitol on cerebral blood flow, blood pressure, blood viscosity, hematocrit, sodium, and potassium. *Surg Neurol* 1993; 39:218-22.
38. MILLER JD. Monitoring-current status and future directions. *Acta Neurochir* 1987; 85:80-6.
39. MCLAURIN RL, TOWBIN R. Intracranial hypertension. In: Youmans JR, ed. *Neurological Surgery*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1990: 2149-93.
40. POLLAY M, FULLENWIDER C, ROBERTS PA, STEVENS FA. Effect of mannitol and furosemide on blood-brain osmotic gradient and intracranial pressure. *J Neurosurg* 1983; 59:945-50.
41. SAHAR A, TRIPSTEIN E. Effects of mannitol and furosemide on the rate of formation of cerebrospinal fluid. *Exp Neurol* 1978; 60:584-91.
42. ABUD-MADI M, DROP D, RAVUSSIN P. The early role of mannitol-induced hemodynamic changes in the control of intracranial hypertension. In: Avezaat CJJ, Eijndhoven JHM, Maas AIR, Tans JTJ, eds. *Intracranial Pressure VIII*. Berlin: Springer-Verlag, 1993:601-4.
43. BULLOCK R. Mannitol and other diuretics in severe neurotrauma. *New Horiz* 1995; 3:448-52.
44. DORMAN HR, SONDHEIMER JH, CADNAPAPHORNCHAI P. Mannitol-induced acute renal failure. *Medicine* 1990; 69:153-9.
45. HUFF JS. Acute mannitol intoxication in a patient with normal renal function. *Am J Emerg Med* 1990; 8:338-9.
46. CLOYD JC, SNYDER BD, CLEEREMANS B, BUNDLIE SR. Mannitol pharmacokinetics and serum osmolality in dogs and humans. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 236:301-6.
47. KAUFMANN AM, CARDOSO ER. Agravation of vasogenic cerebral edema by multiple-dose mannitol. *J Neurosurg* 1992; 77:584-9.
48. KAUFMANN AM, CARDOSO ER. Effects of mannitol treatment on cerebral water content. In: Avezaat CJJ, Eijndhoven JHMv, Maas AIR, Tans JTJ, eds. *Intracranial Pressure VIII*. Berlin: Springer-Verlag, 1993:592-5.

49. WILKINSON HA. Intracranial pressure. In: Youmans JR, ed. *Neurological Surgery*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1990:661-95.
50. ROPPER AH. Treatment of intracranial hypertension. In: Ropper AH, ed. *Neurological and Neurosurgical Intensive Care*. New York: Raven Press, 1993:29-52.
51. NUTMAN J, HILL JH. Treatment of water intoxication with mannitol. *AJDC* 1992; 146:1130-1.
52. WORTHLEY LI, COOPER DJ, JONES N. Treatment of resistant intracranial hypertension with hypertonic saline. Report of 2 cases. *J Neurosurg* 1988; 68:478-81.
53. FRESHMAN SP, BATTISTELLA FD, MATTEUCCIM, WISNER DH. Hypertonic saline (7.5%) versus mannitol: a comparison for treatment of acute head injuries. *J Trauma* 1993; 35:344-8.
54. BERGER S, SCHURER L, HARTL RV et al. 7.2% NaCl/10% dextran 60 versus 20% mannitol for treatment of intracranial hypertension. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1994; 60:494-8.
55. BERGER S, SCHURER L, HARTL R, MESSMER K, BAE-THMANN A. Reduction of post-traumatic intracranial hypertension by hypertonic/hyperoncotic saline/dextran and hypertonic mannitol. *Neurosurgery* 1995; 37:98-107.
56. BORGES HF, HOCKS J, KJELISTRAND CM. Mannitol intoxication in patients with renal failure. *Arch Intern Med* 1982; 142:63-6.
57. KOFKE WA. Mannitol: potential for rebound intracranial hypertension? *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 1993; 5:1-3.