

Hipertensão Intracraniana: Fisiopatologia, Diagnóstico e Tratamento

Benedicto Oscar Colli

1. INTRODUÇÃO

O cérebro ocupa posição singular no corpo humano, porque está contido dentro de uma caixa óssea, que é fechada no adulto, juntamente com o líquido cefalorraquiano (LCR) e com o sangue circulante. Quando há livre comunicação entre os espaços liquóricos, a pressão intracraniana (PIC) é definida como a pressão líquórica. Como esta pressão apresenta flutuações características ela pode ser definida como a pressão de um estado de equilíbrio em relação à atmosfera, sobre o qual se superpõem os componentes cardíaco e respiratório (Marmarou & Tabaddor, 1993). Dependendo da inter-relação dinâmica entre o cérebro, o LCR e o sangue e entre outros componentes que possam vir a ocupar espaço dentro do crânio, podem ocorrer situações em que a PIC sofra aumento.

2. PATOGENIA

Basicamente, as doenças que provocam hipertensão intracraniana (HIC) o fazem por um ou mais dos seguintes mecanismos (Figura 1): 1 - crescimento de lesões que ocupam espaço na caixa craniana; 2 - obstrução da circulação líquórica (hidrocefalia); 3 - aumento de líquido nos espaços intersticial e/ou intracelular encéfalo (edema cerebral) e 4 - inurgitamento da microcirculação (aumento do volume sanguíneo intracraniano).

3. FISIOPATOLOGIA

3.1. Dinâmica do Líquido Cefalorraquiano

O LCR constitui 10% do volume intracraniano atingindo um volume de cerca de 150 ml, no sistema nervoso (20-30 ml nos ventrículos e o nos espaços subaracnóides intracraniano e raquiano). A pro-

dução de LCR é de 0,3 a 4,0 ml/min, principalmente nos plexos coróides dos ventrículos laterais, e em menor quantidade por transudação de líquido através do epêndima, desde o leito capilar do parênquima cerebral para os ventrículos e pelo metabolismo do parênquima (Cutler et al., 1968; Rubin et al., 1966; Milhorat et al., 1971).

O processo de secreção ativa do plexo coróide requer gasto de energia e um alto fluxo sanguíneo (Tyson et al., 1982). Condições que interferem com o metabolismo local ou diminuem o fluxo sanguíneo no plexo coróide reduzem a produção de LCR (Bakay & Wood, 1985; Weiss & Wertman, 1978). Drogas administradas podem alterar a produção líquórica por interferência com a bomba de sódio e potássio (corticosteróides), inibindo a hidratação do CO₂ (acetazolamida), ou reduzindo o gradiente osmótico (manitol).

O LCR produzido circula, através dos forames de Monro, dos ventrículos laterais para o terceiro ventrículo e daí para o quarto ventrículo, através do aqueduto cerebral. Do quarto ventrículo, o LCR sai pelos forames de Luschka e Magendie e alcança as cisternas basais. Por via anterior, através das cisternas anteriores do tronco cerebral, alcança a convexidade do encéfalo, após passar pela base dos lobos frontais e temporais. Por via posterior o LCR circula pela cisterna magna, cisternas supracerebelares, cisternas ambientes e cisternas do corpo caloso, atingindo também a convexidade cerebral (Figura 2). Além disso o LCR circula ao redor da medula no canal raquidiano, em um movimento de entrada e saída na caixa craniana. A propagação da corrente líquórica é atribuída ao efeito de "martelo d'água" exercido pelas pulsações cardíacas nas artérias do plexo coróide, o qual provoca uma onda de pressão.

O LCR é reabsorvido em grande parte nas vilosidades aracnóideas, ao longo do seio sagital, através de um mecanismo passivo do tipo valvular unidirecional (Pollay, 1977). Quando a pressão líquórica atinge em torno de 5 mmHg, mecanismos

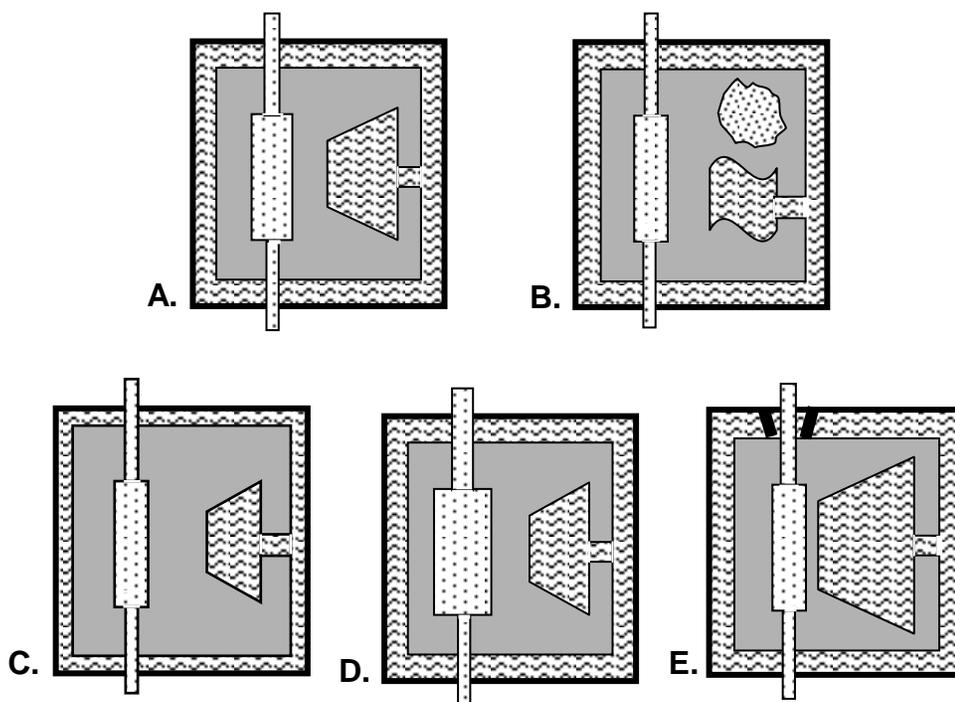


Figura 1 – Representação esquemática dos mecanismos de hipertensão intracraniana. **A.** Condições normais. Caixa craniana representada pelo quadrado externo, cérebro representado pelo espaço cinza, espaço subaracnóideo e ventrículos representados pelo espaço com linhas onduladas e sistema vascular representado pelo espaço tracejado; **B.** Processo expansivo intracraniano (pontilhado) e redução dos espaços líquóricos e do volume sanguíneo intracraniano; **C.** Edema cerebral - cérebro aumentado de volume e redução dos espaços líquóricos e do volume sanguíneo intracraniano; **D.** Ingurgitamento da microcirculação - aumento do volume sanguíneo intracraniano e redução do espaço líquórico e **E.** Hidrocefalia - aumento do espaço líquórico e redução do volume sanguíneo intracraniano.

valvulares nos canalículos que unem o espaço subaracnóideo às veias que drenam para o seio sagital superior abrem-se e permitem o escoamento do LCR para o sistema venoso. Outras regiões de absorção do LCR são os plexos coróides e os espaços extracelular e subaracnóideo (Welch & Sadler, 1966; Wagner et al, 1974).

A hipersecreção de LCR não parece, por si só, capaz de provocar hidrocefalia e hipertensão intracraniana (HIC), porque, teoricamente, todo líquido produzido pode ser reabsorvido. Nos casos de papilomas do plexo coróide, em que há aumento da produção líquórica, a hidrocefalia pode ser causada por outros fatores, tais como hemorragias repetidas no espaço subaracnóideo, que podem levar a um déficit na absorção líquórica (Lundberg et al., 1974). Portanto, as alterações da circulação líquórica que podem levar à hidrocefalia e HIC são aquelas que causam obstrução da circulação líquórica em qualquer ponto da via e as que causam dificuldade na reabsorção do LCR.

3.2. Inter-relação entre a PIC e Hemodinâmica Intracraniana

O fluxo sanguíneo cerebral (FSC) necessário para manter um metabolismo básico para garantir a inte-

tegridade das células nervosas não foi ainda precisamente definido mas ele é duração-dependente.

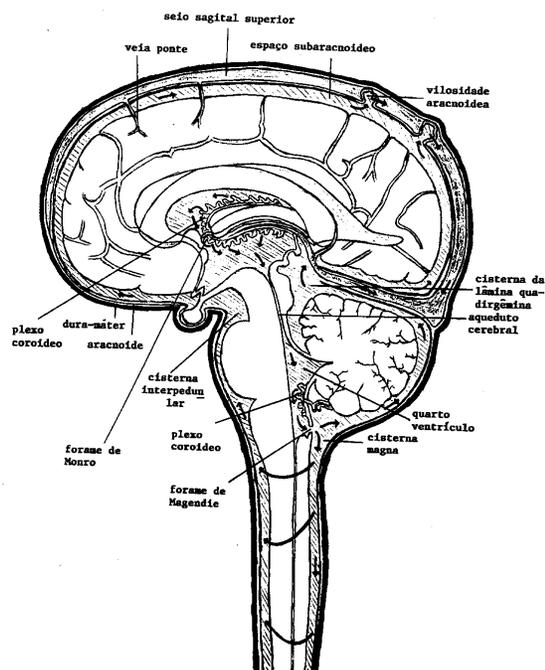


Figura 2. Representação esquemática da circulação do líquido cefalorraquidiano nos ventrículos e espaço subaracnóideo.

Estima-se que ocorra infarto isquêmico focal imediato com FSC de 7 ml/100 g/minuto, após 2-3 horas com fluxo de 10-12 ml e também com fluxo permanente de 17-18 ml/100 g/minuto (Jones et al., 1981).

O propósito mais importante para a medida do FSC e do metabolismo tem sido avaliar as medidas terapêuticas utilizadas. Se o FSC está baixo, o seu aumento após uma medida terapêutica que visa o seu incremento, ocorre muito antes da melhora clínica e serve portanto de parâmetro para manter ou interromper esta terapêutica. As artérias intracranianas podem ser divididas em um sistema de condução, um sistema de resistência, um sistema de trocas e um sistema de depósito ou reservatório (Warwick & Willians, 1979). O sistema de condução é formado pelas grandes artérias e pelas artérias superficiais do cérebro, que são angiograficamente visíveis e cujos diâmetros podem ser medidos *in vivo*. O sistema de condução é responsável por uma boa parte da resistência vascular cerebral (Shapiro et al., 1971). O sistema de resistência é formado pelas arteríolas, metarteríolas e canais pré-capilares. A microcirculação em geral e a microcirculação cerebral tem a capacidade de vasomotricidade (Rosenblum & Zweifach, 1963), pois as arteríolas podem dilatar ou restringir rapidamente, e por isto desempenham um importante papel na auto-regulação cerebral. As metarteríolas e os canais pré-capilares contêm os esfíncteres pré-capilares, responsáveis pela regulação do fluxo de sangue para o leito capilar. Devido a uma série de contrações e relaxamentos periódicos das metarteríolas e esfíncteres pré-capilares a intervalos variáveis, o fluxo de sangue através do leito capilar é intermitente, com áreas do leito capilar com fluxo e áreas sem fluxo em um mesmo instante (Muizelaar & Obrist, 1985). O sistema de trocas é constituído pelos capilares, onde ocorre a maioria das trocas de gases, nutrientes, água e íons inorgânicos, vitaminas, hormônios, metabólitos, substâncias imunes e células fagocitárias e imunologicamente competentes. Apesar de numerosos, principalmente na substância cinzenta, os capilares ainda representam uma resistência considerável ao FSC principalmente porque, no homem, o seu diâmetro (6 μm), é discretamente menor que o diâmetro da hemácia (Craigie, 1945, apud Muizelaar & Obrist, 1985), o que exige uma deformação desta para atravessá-lo. O sistema de depósito ou reservatório é constituído pelas vênulas e veias e compreendem um sistema de baixa pressão e grande volume, através dos quais ocorre o retorno do sangue ao coração.

O FSC é diretamente proporcional à pressão de perfusão cerebral (PPC) e inversamente proporcional à resistência vascular cerebral (RVC). A pressão de perfusão é igual à pressão arterial média (PAM) menos a pressão venosa (PV). Como no homem a pressão nos seios venosos é difícil de ser medida e

ela corre paralela à PIC, considera-se a PPC igual à diferença entre a PAM e a PIC. Portanto, o FSC pode ser expresso na seguinte equação:

$$\text{FSC} = K \cdot \frac{\text{PPC}}{\text{RVC}} = K \cdot \frac{\text{PAM} - \text{PV (PIC)}}{\text{RVC}}$$

A auto-regulação do FSC pode ser definida como a capacidade de aumento do FSC com o aumento da necessidade metabólica do cérebro e diminuição do fluxo com redução da demanda (auto-regulação metabólica) ou como a capacidade de manutenção do fluxo apesar do aumento ou da redução da pressão (auto-regulação pressórica) (Muizelaar & Obrist, 1985). Em condições normais, o FSC é mantido constante, apesar das variações da PAM (Mangold et al., 1955) [Figura 3].

A auto-regulação funciona adequadamente na faixa de variação da PAM de 50 a 160 mmHg, o que significa que conforme a PAM diminui, os vasos de resistência dilatam até que atingem um ponto máximo em resposta à redução da pressão. A partir de 50 mm/Hg o FSC reduz abruptamente com quedas adicionais da PAM. A resultante desta intensa vasodilatação é um quadro de vasoplegia capilar, que provoca ingurgitamento da microcirculação (hiperemia), e posterior passagem de líquido do capilar para o espaço intersticial, causando edema cerebral. A associação destes dois eventos caracteriza o inchaço ou a tumefação cerebral (*brain swelling*). Esta vasoplegia pode ser irreversível e, com o aumento progressivo, a PIC pode igualar-se à PAM, interrompendo o FSC.

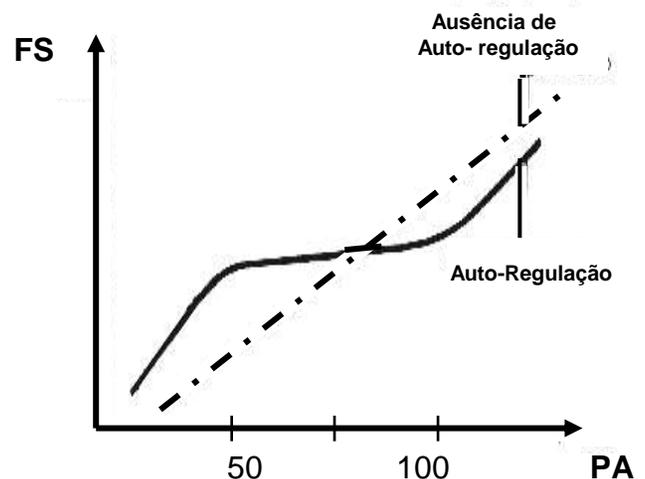


Figura 3 – Representação gráfica da relação entre o fluxo sanguíneo cerebral (FSC), e a pressão arterial média (PAM). Em condições normais, por ação da auto-regulação, o FSC permanece constante dentro de uma faixa de variação da PAM de 50 a 160 mmHg. Quando a auto-regulação está comprometida o FSC torna-se proporcionalmente dependente da PAM.

Com o aumento da PAM os vasos contraem-se até quando a pressão atinge 160 mmHg, nível em que a pressão quebra a resistência da aumento no FSC (Muizelaar & Obrist, 1985). A quebra da resistência coincide com a quebra da vasoconstrição, causando dilatação passiva e uma quebra da barreira hemato-encefálica que é atribuída a um fenômeno pressórico ao nível dos capilares e de arteríolas pequenas que causa uma distensão súbita de vasos dentro da microcirculação (Muizelaar & Obrist, 1985). A auto-regulação do FSC também verifica-se em função da variação da PIC da mesma forma que com a variação da PAM, com a adição que, em níveis baixos da PPC, aumentos da PIC tem um efeito vasodilatador auto-regulatório mais potente do que a queda da PAM. Quando a auto-regulação está prejudicada, o ajuste do FSC é mais lento e incompleto e quando a auto-regulação está ausente, o FSC segue passivamente a PAM. Com a perda da auto-regulação o FSC depende da PAM e da PIC, ou seja, da PPC. Nesta situação o aumento da PAM pode levar a uma elevação da PIC, por aumento do volume intracraniano (ingurgitamento e edema), e a queda da PAM pode levar à isquemia, contribuindo para o aumento da PIC e queda do FSC. A figura 4 apresenta um esquema da auto-regulação do FSC em condições normais e patológicas.

O CO_2 e o íon H^+ tem um acentuado efeito relaxante na musculatura dos vasos cerebrais e conseqüentemente suas alterações tem um grande efeito sobre a resistência vascular, sobre o FSC e sobre o volume sanguíneo cerebral (Muizelaar & Obrist, 1985). Estas substâncias agem mediadas pela alteração que provocam no pH do líquido extracelular (Kontos et al., 1977). Entre os constituintes normais do sangue, apenas as variações na

concentração arterial de CO_2 provocam respostas

vasculares porque a molécula de CO_2 não ionizada pode atravessar rapidamente a barreira hemato-encefálica em qualquer direção o que rapidamente pode alterar a sua concentração extracelular e alterar o pH extracelular (Muizelaar & Obrist, 1985). Em resumo, o acúmulo de CO_2 no espaço intersticial leva à acidose tecidual, que ocasiona o relaxamento da musculatura lisa da microcirculação e reduz a RVC. O contrário ocorre quando o CO_2 é eliminado e o pH tecidual aumenta.

3.3. Edema Cerebral

O parênquima cerebral contribui com 85% do volume intracraniano (1000 a 1250 ml). É constituído por substância branca, onde há predomínio de axônios e mielina e há mais espaço intersticial, e por substância cinzenta, onde predominam corpos celulares. A parte sólida ou seca do tecido cerebral (neurônios e glia), representa 25% do total e a (água extra e intracelular) constitui os 75% restantes.

A base estrutural da barreira hematoencefálica é o endotélio dos capilares cerebrais que, diferentemente dos capilares sistêmicos não apresentam fendas intracelulares, mas sim apresentam um predomínio das junções apertadas (*tight junctions*), que são ricas em mitocôndrias. Estas características capacitam os capilares cerebrais a ter um controle mais ativo e seletivo da água e de outras substâncias em detrimento do transporte passivo (Pope & Bourke, 1977).

O edema cerebral é o acúmulo anormal líquido nos espaços intersticial e/ou intracelular, resultante do funcionamento inadequado dos mecanismos de transporte da água e eletrólitos entre os capilares e

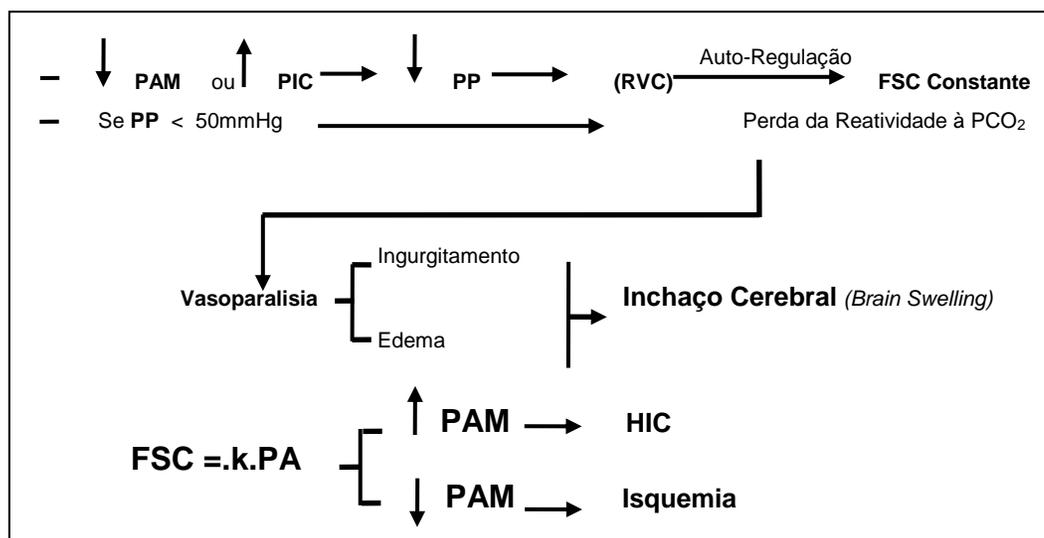


Figura 4 – Esquema da auto-regulação do fluxo sanguíneo cerebral em situação normal e patológica.

espaços extra e intracelular (Bakay & Wood, 1985; Lundberg et al., 1974; Pope & Bourke, 1977). De acordo com o mecanismo de formação, pode ser subdividido em vasogênico e citotóxico (Klatzo, 1972, apud Pope & Burke).

3.3.1. Edema Vasogênico

Resulta da quebra da barreira hematoencefálica que provoca aumento da permeabilidade do endotélio capilar e permite a passagem de água e proteínas do plasma para o espaço intersticial (Bakay & Wood, 1985; Pope & Bourke, 1977). As alterações ultra-estruturais responsáveis são defeitos nas junções apertadas, entre as células da camada epitelial única, e aceleração do transporte vesicular transendotelial (Wilmes et al, 1983). A partir do local de lesão, o líquido do edema espalha-se pela substância branca adjacente por gradiente de pressão (Reulen et al., 1977). A sua resolução ocorre pela reabsorção para dentro do sistema vascular por diminuição da pressão oncótica do líquido do edema devida à redução da quantidade de proteínas deste líquido causada por sua incorporação por diferentes tipos de células, especialmente os astrócitos (Persson & Hansson, 1976). Outro mecanismo de reabsorção é a transudação transependimária para dentro dos ventrículos, causada por um gradiente de pressão entre a área edemaciada e o espaço intraventricular (Reulen et al., 1976). Os principais efeitos prejudiciais do edema vasogênico são (Bakay & Wood, 1985): 1 - alteração na perfusão tissular por dificuldade de fluxo nos capilares; 2 - aumento do volume tissular dificultando a difusão adequada de substratos metabólicos e catabólicos entre os compartimentos tissular e vascular; 3 - desmielinização ou interrupção do fluxo axoplásmico secundárias à pressão sobre os axônios e 4 - alterações na excitabilidade da membrana nervosa pelos componentes do líquido do edema.

3.3.2. Edema Celular ou Citotóxico

É o acúmulo de líquido no espaço intracelular, caracterizado por um aumento do volume intracelular e redução do volume extracelular (Hossmann, 1976). O mecanismo ultra-estrutural do edema celular é a alteração da permeabilidade celular. A situação clínica em que ela ocorre com maior frequência é a isquemia, por alteração no suporte energético das trocas iônicas ao nível da membrana celular, tanto no neurônio como nas células da glia. Segundos após a falência da bomba de Na^+ e K^+ , verifica-se o acúmulo de água e Na^+ dentro da célula e de K^+ no líquido, cujo grau depende da duração e intensidade da isquemia extracelular (Astrup, 1982; Katzman et al, 1977; Kogure et al. 1974; Ito et al., 1979). Nesta fase inicial não há quebra da barreira hemato-

encefálica, porém, durante a evolução do edema celular por isquemia ocorre a sua transformação para edema vasogênico (Katzman et al., 1977; Ito et al., 1979). Os astrócitos edemaciados interferem com o transporte de solutos e gases para o neurônio e comprimem os capilares, acentuando a isquemia, fatores estes que contribuem para hipóxia e para morte neuronal. A reversão do edema intracelular pode ocorrer quando os mecanismos de troca iônica ativa na membrana celular são restabelecidos.

Além destes dois tipos, são descritos ainda o “edema hidrostático”, que ocorre no espaço intersticial por aumento da pressão venosa (edema passivo), e o “edema intersticial”, que se verifica nas regiões periventriculares, pela transudação transependimária de LCR em pacientes com hidrocefalia com HIC (Mendelow & Teasdale, 1982).

O edema pode levar a um aumento da PIC com conseqüente redução do FSC, o que, por sua vez, leva à hipóxia, que contribui para o aumento do edema, fechando um círculo vicioso. Se este círculo não for impedido pelos mecanismos normais de reabsorção ou por medidas terapêuticas, ocorre a interrupção do FSC, a qual é o principal parâmetro para determinação da morte cerebral.

3.4. Transmissão da Pressão Intracraniana

A PIC transmite-se livremente nos vários compartimentos da cavidade craniana e do canal raquidiano, através da camada de LCR existente ao redor dos hemisférios cerebrais, tronco cerebral e medula espinhal. Quando existe uma obstrução na circulação líquórica ao redor destas estruturas, causada diretamente pelo crescimento de lesões que ocupam espaço ou por deslocamento de estruturas encefálicas, geralmente ao nível da incisura, do forame magno ou dos orifícios de saída dos ventrículos, observa-se a formação de um cone de pressão cefalocaudal no neuroeixo, que pode determinar lesões do tronco cerebral por compressão direta (hérnias), ou lesões da vascularização do tronco por distorção e compressão causadas pelo próprio deslocamento do tronco cerebral.

3.5. Relação Pressão / Volume Intracranianos

O volume do crânio do adulto é constante e por isso qualquer aumento de volume em um dos seus componentes deve ser acompanhado de uma redução do volume de outro componente e deste equilíbrio dinâmico resulta a PIC (doutrina de Monro-Kellie):

$$V_{\text{LCR}} + V_{\text{Sangüíneo}} + V_{\text{Cerebral}} = V_{\text{Intracraniano}}$$

O cérebro é praticamente incompressível e portanto impossível de ser reduzido em seu volume. Normalmente o LCR e o sangue intracranianos podem ser reduzidos de volume na vigência do aumento de outro componente ou de uma lesão que ocupe espaço e por isso são denominados “sistema tampão”. Quando há uma alteração no volume do espaço líquórico a pressão do LCR pode alterar-se e a magnitude desta alteração vai depender do volume e da velocidade com que a alteração do volume ocorre. Esta é a denominada capacidade de compensação espacial intracraniana que permite que uma lesão expansiva cresça dentro da caixa craniana sem que haja aumento da pressão, desde que este crescimento seja lento e progressivo. O LCR pode ser expulso da caixa craniana para dentro do saco dural do canal raquidiano que apresenta uma expansibilidade que é responsável por 70% capacidade de compensação espacial intracraniana; o volume sanguíneo pode ser reduzido por compressão do leito vascular com ejeção de sangue para fora da caixa craniana e contribui com 30% da capacidade de compensação espacial (Lundberg et al., 1974).

O volume de sangue intracraniano é aproximadamente 4-4,5 ml/100 g de tecido cerebral constituindo um volume aproximado de 100 ml ou 5% do volume intracraniano (Ladurner et al., 1979; Shigeno et al., 1982), que devem estar distribuídos em 60% no lado venoso e 40% no lado arterial. O sistema venoso pode ser considerado incompressível e a resposta vascular cerebral está restrita ao sistema arterial que representa menos de 2% do volume intracraniano ou aproximadamente 25 ml no cérebro adulto.

Langfitt et al. (1966), elaboraram experimentalmente, injetando pequenos volumes de líquido no interior de crânios de macacos e registrando a PIC, uma curva exponencial que representa a relação entre a pressão e o volume intracranianos (Figura 5). Durante a injeção dos primeiros mililitros, a PIC mantinha-se praticamente constante e, nas injeções seguintes, começava a aumentar lentamente, até que, a partir de determinado volume injetado, pequenos acréscimos de líquido determinava grandes aumentos da PIC e vice-versa. Isso significa que todas as reservas da capacidade de compensação espacial esgotaram-se. Nesta situação o cérebro foi apropriadamente denominado de “cérebro apertado” (Lundberg et al. 1974).

4. DIAGNÓSTICO

4.1 Manifestações Clínicas

As manifestações clássicas da HIC nos adultos e nas crianças maiores são a cefaléia, as alterações

Pressão
(mmHg)

150

125

100



Figura 5 – Curva pressão-volume intracranianos (adaptada de Langfitt et al., 19). Após as injeções dos primeiros mililitros de líquido no interior da caixa craniana ocorre pouca variação da pressão intracraniana (PIC), devido à capacidade de compensação. Quando esta esgota-se, pequenas injeções de líquido provocam grandes aumentos da PIC e vice-versa.

visuais e as náuseas e vômitos. Além disso, podem ocorrer tonturas e alterações discretas da marcha. Nos recém-nascidos e lactentes, devido à não soldadura das suturas, estes sinais não são observados e as manifestações clínicas apresentadas são o abaulamento da fontanela, irritabilidade e outras alterações, como choro fácil e recusa da alimentação, além de macrocrania.

A cefaléia decorre da distensão de estruturas com inervação sensitiva (dura-máter, nervos cranianos e vasos Barraquer-Bordas, 1968)⁴¹. Geralmente a dor é holocraniana ou bifrontal e surge com frequência pela manhã, provavelmente devido ao aumento do volume sanguíneo que ocorre pela retenção normal de CO₂ durante a fase do sono de movimentos rápidos do olhos e ao aumento da pressão venosa intracraniana por dificuldade de retorno venoso durante o decúbito. A cefaléia costuma melhorar após o paciente levantar-se ou após episódios de vômitos.

Classicamente, os vômitos na HIC são referidos como “em jato”, ou seja, não precedidos de náuseas. Entretanto, na prática clínica, com frequência observam-se náuseas precedendo-os.

Os vômitos são desencadeados por alterações centro específico, por estiramento ou distorção do assoalho do quarto ventrículo (Barraquer-Bordas, 1968; Pitelli & Nitrini, 1980).

As alterações visuais são referidas pelos pacientes como embaçamento da visão, diminuição da acuidade visual ou diplopia. O embaçamento é decorrente do edema de papila que progressivamente evolui para a atrofia da papila e cegueira. O edema de papila é causado provavelmente pela transmissão da PIC aumentada para o nervo óptico, o que dificulta o retorno de sangue pela veia central da retina, que corre parcialmente no interior do nervo óptico. A

diplopia decorre de lesão inespecífica do sexto nervo craniano, que, devido ao seu longo trajeto desde a emergência no tronco até o seio cavernoso, facilmente é comprometido por alterações da dinâmica dos componentes intracranianos.

As tonturas parecem ser causadas por edema do labirinto e as alterações da marcha, geralmente alargamento da base e instabilidade, são causadas por distensão do verme cerebelar por dilatação do quarto ventrículo (Barraquer-Bordas, 1968).

A HIC pode determinar outros sinais e sintomas que resultam das herniações do tecido cerebral e do deslocamento cefalocaudal do tronco cerebral, geralmente causados por lesões expansivas supratentoriais. Esta sintomatologia caracteriza o quadro de descompensação da HIC.

A herniação subfálica ocorre quando há o crescimento de lesão expansiva em um dos hemisférios cerebrais, deslocando o giro do cíngulo por sob a borda livre da foice do cérebro. O corpo caloso é comprimido para baixo e pode haver o comprometimento de uma ou de ambas artérias pericalosas, com infarto em seus territórios, resultando em parêsis de um ou de ambos os membros inferiores.

As lesões supratentoriais hemisféricas, como edema difuso ou localizado, tendem a deslocar o tronco cerebral no sentido cefalocaudal e causar distorções e isquemias no diencéfalo, cujas manifestações clínicas caracterizam a denominada herniação do tipo central. O sofrimento do diencéfalo traduz-se inicialmente por alteração da capacidade de concentração e da memória recente e posteriormente por alterações do nível de consciência (lesão da substância reticular ativadora ascendente), por aparecimento de pupilas pequenas (1 a 3 mm de diâmetro), e com reação à luz fraca e rápida, além de manifestações de lesão do trato piramidal, geralmente do tipo reação de decorticação (Plum & Posner, 1978). Outras manifestações são desvio conjugado rápido do olhar aos movimentos passivos de rotação da cabeça e alterações respiratórias caracterizadas por inspirações profundas com pausas ocasionais; muitos pacientes apresentam respiração do tipo Cheyne-Stokes (Plum & Posner, 1978).

Quando a compressão é ocasionada por herniação do *uncus* do lobo temporal lateralmente através da incisura (Figura 6), o sofrimento do nervo oculomotor manifesta-se pela dilatação da pupila homolateral, que também perde a reatividade à luz, seguida pela paralisia da musculatura intrínseca do globo ocular. A compressão do pedúnculo cerebral (mesencéfalo), caracteriza-se por manifestações de lesão do trato piramidal do tipo reação de descerebração, evidenciada do lado oposto à midríase. Observa-se também alteração do nível de consciência por mecanismo semelhante ao referido na herniação central. Este quadro caracteriza a herniação do

Figura 6 - Representação esquemática da herniação transtentorial lateral, mostrando o uncus do lobo temporal comprimindo o III nervo craniano e o mesencéfalo.

tipo lateral que é causada por lesões expansivas temporais e parietais. A artéria cerebral posterior pode ser comprimida pela hérnia lateral o que pode causar infarto occipital e alterações do campo visual, que geralmente são difíceis de serem detectadas na fase aguda. A progressão da lesão leva ao sofrimento mesencefálico bilateral, com a conseqüente extensão do quadro clínico.

As lesões expansivas frontais e occipitais provocam a herniação da porção posterior do *uncus* do lobo temporal na porção posterior da incisura, comprimindo diretamente o teto do mesencéfalo (Pitelli & Nitrini, 1980). Os sinais clínicos que caracterizam a herniação posterior são a síndrome de Parinaud, com ptose palpebral bilateral, e a flexão da cabeça, além de alterações do nível de consciência.

As lesões pontinas apresentam-se com o aparecimento de pupilas mióticas, às vezes puntiformes, e quando o bulbo é atingido aparecem as alterações dos sinais vitais. Porém, nas herniações transtentoriais não se observam as pupilas puntiformes nas lesões pontinas e sim pupilas médio-fixas ou midriáticas porque ocorre lesão concomitante das fibras parassimpáticas pupiloconstritoras (Pitelli & Nitrini, 1980). O comprometimento do bulbo pode ocorrer por lesões isquêmicas causadas por distorção do tronco cerebral (Figura 7), ou por compressão direta causada por herniação das amígdalas cerebelares. A Tabela 1 apresenta um resumo dos tipos de herniação do parênquima cerebral (Miller et al., 1982).

A resposta de Cushing, caracterizada por um aumento reflexo da pressão arterial, por bradicardia e por alterações do ritmo respiratório na vigência de HIC, é fenômeno inconstante e parece relacionar-se com a gravidade da HIC. Ela surge em fases



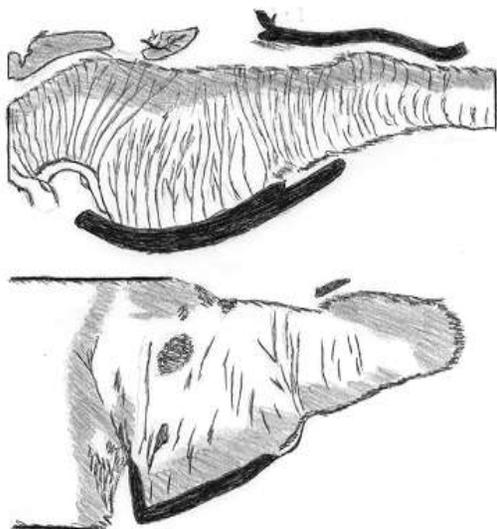


Figura 7 - Representação esquemática da irrigação do tronco cerebral. A. Situação normal mostrando a artéria basilar e os finos vasos retos perpendiculares. B. Tronco submetido à compressão e deslocamento cefalocaudal causado por um processo expansivo su-pratentorial. O tronco encontra-se encurtado e com áreas avasculares e focos hemorrágicos no seu interior.

avançadas da descompensação da hipertensão e constitui uma situação muito grave, com evolução para a morte, a não ser que a PIC seja rapidamente reduzida com medidas terapêuticas apropriadas. Este fenômeno é atribuído a um aumento da resistência vascular sistêmica e a um aumento do débito cardíaco causados por influxos autonômicos provenientes do tronco cerebral isquemiado ou comprimido, ou causados pela liberação de substâncias simpaticomiméticas a partir de centros vasopressores do tronco cerebral (Lundberg et al., 1974). A ocorrência de edema pulmonar em pacientes com TCE grave é conhecida desde há muito tempo e procura-se relacionar este fenômeno ao aumento da PIC. Uma explicação para o fato é que na vigência de HIC ocorrem influxos autonômicos desde o bulbo para os vasos pulmonares, resultando em edema, que é de origem primariamente neurogênica (Lundberg et al., 1974). Outra explicação é que a HIC produz uma sobrecarga no ventrículo esquerdo, que começa a falhar, e a elevação da pressão no átrio esquerdo causa aumento da pressão hidrostática na microcirculação pulmonar, com transudação de líquido desde o leito capilar para os alvéolos (Popp & Bourke, 1977).

4.2. Exames Radiológicos

4.2.1. Radiografias Simples do Crânio

Os sinais de HIC observados nas radiografias simples do crânio são a macrocefalia e a despropor-

Manifestações clínicas das herniações do parênquima cerebral (adaptada de Miller & Becker, 1982).

Local de Herniação	Estruturas Envolvidas	Sinais Clínicos
Tentorial Lateral	Nervo Oculomotor	Ptose, midríase, desvio lateral da cabeça
	Pedúnculo	Hemiparesia
	Art. Cerebral Posterior	Hemianopsia
Tentorial central (Tronco cerebral-axial)	Placa quadrigêmina	Ptose bilateral, Dificuldade no olhar para cima
	Formação reticular	Depressão da consciência
	Trato córtico-espinhal Mesencéfalo e ponte	Rigidez de descerebração Alteração dos movimentos reflexos dos olhos, Respiração irregular
Subfalcina	Bulbo	Hipertensão arterial e Bradicardia Respiração irregular, Apnéia
	Giro do Cíngulo Art. Pericalosa	Paresia nos membros inferiores

Abreviaturas: Art. – artéria,

ção craniofacial em lactentes, a diástase de suturas em crianças e às vezes em adultos jovens, o aumento das impressões digitiformes e as erosões da sela turca. As duas últimas dependem respectivamente da pulsação acentuada dos giros corticais contra a tábua interna do crânio e da pulsação do terceiro ventrículo dilatado sobre a sela, causando desmineralização óssea. Portanto, estas alterações não aparecem nos quadros agudos de HIC.

4.2.2 Tomografia Computadorizada (TC)

A TC fornece informações muito importantes, porque embora não seja possível através dela obter-se o valor numérico da PIC, ela permite uma avaliação muito importante da capacidade de compensação espacial pela observação da presença ou ausência dos espaços líquóricos (cisternas e sulcos e ventrículos). Além disso, através da TC, pode-se determinar o mecanismo fisiopatológico e o diagnóstico da causa da hipertensão.

4.3 Medida da Pressão Intracraniana

Uma medida isolada da PIC não é adequada para a sua avaliação. A pressão medida através de uma agulha no canal raquidiano ou na cisterna magna pode ser incorreta na vigência de um bloqueio ao nível da incisura, o qual pode impedir a livre transmissão da PIC. Por outro lado, na vigência de um bloqueio, a punção pode desencadear um cone de pressão e o deslocamento cefalocaudal do tronco cerebral. A medida isolada da PIC no interior do ventrículo também pode não refletir a sua realidade, devido às variações que esta pode sofrer ao longo do dia.

A maneira ideal de avaliação da PIC é através do seu registro contínuo, pois dessa forma podem ser observadas não somente as suas variações numéricas, mas também o aspecto morfológico do traçado, que por si só pode indicar anormalidades. A PIC pode ser monitorizada através do estabelecimento de uma coluna líquida entre o LCR e um transdutor de pressão, através da implantação de um transdutor no espaço epidural ou através da implantação de um transdutor sobre a fontanela bregmática, em recém-nascidos (Figura 8).

Os métodos mais simples são aqueles em que se estabelece uma coluna líquida entre os espaços subaracnóideo ou ventricular e um transdutor de pressão. Estes métodos apresentam como vantagem a transmissão natural da pressão através da coluna líquida, a possibilidade do uso dos transdutores relativamente comuns e a possibilidade de remoção de LCR para alívio de hipertensão ou para análise. Como inconvenientes, a coluna líquida favorece a infecção pelo contato do meio interno com o externo e raramente observam-se hematomas no trajeto da cânula ventricular mas, os problemas mais freqüentes, são as obstruções do cateter pelo tecido cerebral.

A monitorização no espaço extradural é menos invasiva mas a transmissão da PIC é mais difícil e exige o uso de sofisticados transdutores de pressão, que são aplicados diretamente sobre a dura-máter. O mesmo acontece com a monitorização da PIC através da fontanela bregmática.

O valor normal da PIC é 10mmHg e, de maneira geral, medidas terapêuticas são iniciadas quando a pressão ultrapassa 15 - 20 mmHg (Lundberg et al, 1974; Marshall et al, 1979b). Valores entre 20 e 40mmHg são considerados moderadamente elevados e acima de 40 mmHg gravemente elevados (Lundberg et al., 1974).

O traçado da PIC obtido através da monitorização pode apresentar ondas que por si só têm características patológicas (Figura 9). As ondas B caracterizam-se por apresentarem freqüência de 0,5 a

Figura 8 - Representação esquemática dos locais e métodos para registro da pressão intracraniana. **A.** Transdutor de fibra óptica extradural; **B.** Parafuso subdural para registro através de coluna líquida e **C.** Cânula intraventricular para registro através de coluna líquida.

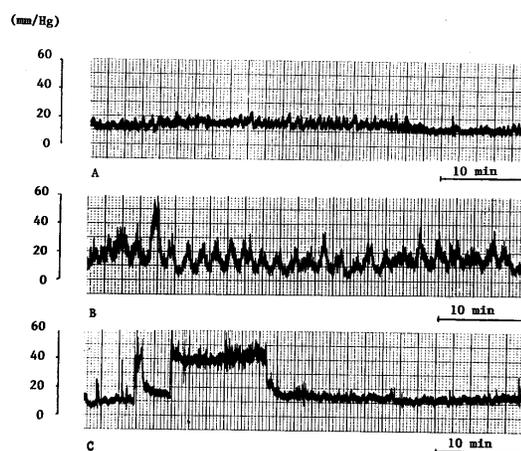


Figura 9 Registros da pressão intracraniana. **A.** Traçado normal, com pressão basal entre 10 e 20 mm Hg, com oscilações devidas aos movimentos respiratório e batimentos cardíacos. **B.** Traçado com pressão basal normal e presença de ondas B, e **C.** Traçado com pressão basal normal e presença de ondas B e de uma onda A com duração de 10 minutos.

2/min e amplitude menor que 50 mmHg. As ondas A (ondas em "plateau") apresentam amplitude maior que 50 mmHg, início e queda abruptos e duração mínima de 5 minutos. As onda A e B podem ocorrer em traçados com valores basais normais ou aumentados e são decorrentes de alterações dos mecanismos vasomotores da microcirculação cerebral (RCV) (Lundberg et al., 1974). Embora a alteração fisiopatológica que determina as ondas A e B seja a mesma, as ondas A traduzem um comprometimento mais grave da RCV.



A monitorização da PIC presta-se não somente para o diagnóstico da hipertensão, mas também pode ter valor prognóstico, especialmente nos pacientes com TCE grave (PIC mantida acima de 60 mmHg indica mau prognóstico - Lundberg et al., 1974; Marshall et al, 1979b), e ainda serve como parâmetro para avaliação das medidas terapêuticas empregadas para reduzir a PIC.

5. TRATAMENTO

O tratamento ideal da HIC visa a remoção da sua causa. Este objetivo pode ser alcançado em pacientes que apresentam lesões expansivas que podem ser removidas. Quando isto não é possível, medidas concomitantes ou de emergência devem ser tomadas enquanto a causa não é removida. Estas medidas podem gerais ou específicas.

5.1. Medidas Gerais

Entre as medidas gerais para redução da PIC, destacam-se o posicionamento elevado da cabeça do doente em relação ao tórax para facilitar o retorno do sangue do segmento cefálico, a completa desobstrução das vias aéreas, a manutenção da pressão arterial e a correção de distúrbios hidroeletrólíticos. Se a respiração espontânea do paciente não é suficiente para manter a PO_2 acima de 60-70 mmHg e a PCO_2 arterial entre 30-40 mmHg, geral do paciente e a correção de a ventilação mecânica deve ser instalada. A avaliação possíveis distúrbios devem ser feitos antes de medidas específicas.

5.2. Medidas específicas

5.2.1. Inibição da Produção de Líquido Cefalorraquidiano

Pode ser efetuada empregando-se corticosteróides e inibidores da anidrase carbônica. A dexametasona age interferindo nos mecanismos de troca da membrana celular no plexo coróideo inibindo a Na^+K^+ -ATPase o que impede a função secretória das células epiteliais (Wood, 1980, apud Bakay & Wood, 1985). Drogas que inibem a ação da anidrase carbônica impedindo a hidratação do CO_2 , como a acetazolamida e a metazolamida, reduzem a formação de LCR a partir de CO_2 produzido metabolicamente possivelmente por uma ação indireta no transporte do íon bicarbonato-mediado (Oppelt et al., 1964). Associando-se a dexametasona à acetazolamida consegue-se uma redução de até 30% da produção líquórica, que pode ser muito útil nos casos em que esta produção está exacerbada.

5.2.2. Drenagem de Líquido Cefalorraquidiano

A remoção de LCR através de drenagem ventricular é um excelente procedimento para a redução da PIC em pacientes que apresentam ventrículos normais ou aumentados, embora esta redução seja de curta duração. Quando uma lesão expansiva começa a desenvolver-se na caixa craniana e esgotam-se os mecanismos normais de compensação ("cérebro apertado"), a retirada de pequeno volume de líquido pode reduzir a pressão drasticamente. Por outro lado, a drenagem ventricular abrupta pode provocar alterações súbitas da dinâmica intracraniana e herniação ascendente, ingurgitamento cerebral e hemorragias intracranianas (Lundberg et al., 1974).

5.2.3. Hiperventilação

A redução da $PaCO_2$ arterial pela hiperventilação determina uma alcalose e o aumento do pH tem um efeito direto sobre as arteríolas, provocando vasoconstrição. A vasoconstrição determina um aumento na RVC, que impede o bombeamento de sangue para os vasos de paredes finas (que não participam da RVC), permitindo seu esvaziamento e a conseqüente diminuição do volume sanguíneo intracraniano e queda da PIC (Lundberg et al., 1974).

O efeito da hiperventilação sobre a PIC manifesta-se rapidamente (inicia em 30 segundos e estabiliza-se em cinco minutos) e a duração é de algumas horas (Lundberg et al., 1974). Por seu mecanismo de ação, este efeito é mais intenso nos casos em que o cérebro está "apertado", na presença de inchaço cerebral. A hiperventilação está indicada quando é necessária uma redução aguda da PIC.

Além da queda da PIC, a respiração artificial proporciona uma diminuição no consumo de oxigênio por redução da atividade muscular, uma menor tendência à atelectasia e permite o uso de sedativos que poderiam interferir com o padrão respiratório. Quando usada com pressão inspiratória final negativa, a hiperventilação melhora também o retorno venoso no segmento cefálico.

A hiperventilação deve ser usada para manter a $PaCO_2$ arterial entre 25 e 35 mmHg. Valores abaixo de 20 mmHg podem levar à hipóxia cerebral por vasoconstrição intensa, além de provocar o efeito Bohr sobre a curva de dissociação da hemoglobina, que são efeitos indesejáveis no tratamento destes pacientes (Lundberg et al., 1974).

5.2.4. Diuréticos

As soluções diuréticas hipertônicas agem sobre a PIC através do seu efeito osmótico (partículas de alto peso molecular), que propicia a retirada de líquido do espaço extracelular para o intravascular e também reduzem a viscosidade sanguínea provocando vasoconstrição reflexa e redução da PIC. Este efeito ocorre no cérebro normal e no cérebro lesado

(Nath & Galbraith, 1986; Muizelaar et al., 1983). Além disso o manitol eleva agudamente a osmolaridade sangüínea o que causa queda na produção e na pressão do LCR e redução no conteúdo de água tissular (Stern & Coxon, 1964). O manitol também aumenta o movimento de líquido intersticial do parênquima cerebral e de LCR na substância cinzenta, e, em doses baixas, pode facilitar o movimento do LCR ventricular através do tecido cerebral, onde é provavelmente absorvido nos capilares sangüíneos (Rosenberg & Kyner, 1983; apud Bakay & Wood, 1985).

O manitol pode ser empregado em solução a 20%, na dose inicial de 0,25 a 0,5 g/kg, em infusão venosa de 7 ml/minuto. A dose diária varia de 0,5 a 2,0 g/kg. A queda na PIC é observada de 10 a 20 minutos após a infusão (Lundberg et al., 1974; Marshall et al., 1978).

As soluções hipertônicas causam hipervolemia, que pode ser um problema em pacientes idosos e em cardiopatas (edema agudo de pulmão), e diurese excessiva, que pode levar à desidratação e a perda de eletrólitos em crianças (Lundberg et al., 1974).

Devido aos seus efeitos rápidos sobre a PIC e aos seus efeitos colaterais, as soluções hipertônicas são empregadas para o tratamento da HIC aguda, não se prestando para a utilização prolongada. O uso prolongado de manitol pode induzir hiperosmolaridade que o torna inefetivo, e pode estar associado com insuficiência renal aguda (Stuart et al., 1970). Em pacientes em uso repetido de manitol a osmolaridade não deve ultrapassar 320 mosm/kg (Chesnut et al., 1993). Além da hiperosmolaridade, níveis séricos altos contínuos de manitol podem aumentar a passagem da droga do espaço intra para o extravascular do cérebro lesado e causar o efeito rebote, ou seja, um aumento da PIC acima dos níveis anteriores, após a queda inicial (Wise et al., 1964). Entretanto este efeito geralmente não é acompanhado por alterações clínicas (Lundberg et al., 1974).

Outros diuréticos não osmóticos como o ácido etacrínico e a furosemida podem agir na PIC inibindo a produção de LCR de maneiras alternativas. Entretanto, devido a sua ototoxicidade o ácido etacrínico é pouco útil (Wilkinson et al, 1971), e existem evidências de que a furosemida só age quando utilizada juntamente com diuréticos osmóticos (Wilkinson & Rosenfeld, 1983).

5.2.5. Glicorticóides

Provocam a redução da PIC através de mecanismos não totalmente esclarecidos (Lundberg et al., 1974; Popp & Bourke, 1977). Um dos seus efeitos é a estabilização das membranas celulares, restabelecendo o mecanismo de transporte ativo e permitindo a correção dos distúrbios que propiciam a formação

e/ou manutenção do edema cerebral, especialmente o vasogênico (Lundberg et al., 1974, Popp & Bourke, 1977). Outros efeitos são a redução na produção de LCR e possível melhora da função neurológica, independentemente da melhora do edema cerebral (Lundberg et al., 1974). A dexametasona, empregada em doses de 16 a 24 mg/dia em pacientes com metástases intracranianas, determina uma diminuição da PIC após dois a oito dias de uso, embora a melhora clínica ocorra mais rapidamente (Lundberg et al., 1974).

O uso de glicocorticóides pode ocasionar o aparecimento de vários efeitos colaterais, dos quais os mais importantes são o retardo na cicatrização das feridas, a diminuição da resistência a infecções, sangramento gastrointestinal, síndrome de Cushing e depressão da supra-renal após uso prolongado.

O efeito dos glicocorticóides no tratamento dos pacientes com TCE, em que ocorrem lesões anatômicas diretas da barreira hematoencefálica que determinam a formação de edema cerebral por vários mecanismos, é motivo de controvérsia na literatura. Entretanto há um consenso que os glicocorticóides não são efetivos no tratamento da HIC e não melhoram o prognóstico de pacientes com TCE (Lundberg et al., 1974), e por isto progressivamente a sua utilização tem sido reduzida nestes casos.

5.2.6. Barbitúricos

Os barbitúricos de ação rápida (tionembutal, pentobarbital, tiopental) agem agudamente (um a dois minutos) na redução da PIC, provocando diretamente vasoconstrição das arteríolas cerebrais. Cronicamente agem através do aumento do tônus muscular arterial, da redução da pressão hidrostática nas áreas lesadas, da diminuição da PAM, da redução das variações da PIC a estímulos nocivos (ruídos de aparelhos, aspiração, mudança de posição, etc.), da redução do metabolismo cerebral e do consumo de oxigênio e através da baroestabilização cerebral (torna a pressão de perfusão mais constante).

O efeito dos barbitúricos sobre a PIC é obtido com doses que determinam o coma iatrogênico e nesta situação a indicação do tratamento, bem como a sua manutenção, exige uma série de cuidados (Marshall et al., 1979b): 1 - deve ser indicado apenas para pacientes com alterações importantes do nível de consciência (grau abaixo de 7 na escala de coma de Glasgow), cujo aumento da PIC não respondeu às medidas terapêuticas anteriores e nos quais foi afastada a presença de um processo expansivo intracraniano; 2 - monitorização da PAM; 3 - monitorização da PIC e 4 - respiração controlada por respiradores mecânicos.

A dosagem de pentobarbital empregada é de 3 a 5 mg/kg administrada EV em "bolus", como dose

de ataque (Marshall et al., 1979a). Esta dose pode ser repetida após 15 minutos se não houver resposta (queda da PIC). A dose de manutenção é de 100 a 200 mm/hora. A concentração sérica deve ser mantida entre 2,5 e 3,5 mg% e controlada através de dosagens diárias. O seu uso deve ser prolongado por pelo menos 72 horas.

A suspensão do barbitúrico deve ser efetuada lentamente (4 a 5 dias) obedecendo aos seguintes critérios (Marshall et al., 1979b): 1 - permanência dos valores da PIC abaixo de 15 mmHg por 72 horas; 2 - variação da PIC menor que 3 mmHg após a injeção de 1 ml de líquido no ventrículo ou de 0,1 ml no espaço subaracnóideo; 3 - ausência de hipotensores para manutenção da pressão arterial máxima menor que 160 mmHg em pacientes que não eram hipertensos arteriais e 4 - piora neurológica com ausência de potenciais evocados do tronco cerebral ou falha na redução da PIC.

Entre os efeitos colaterais dos barbitúricos destaca-se o próprio coma iatrogênico, que dificulta a avaliação da progressão da lesão neurológica através do exame clínico. Este problema deve ser contornado com a realização prévia de TC e com a repetição deste exame sempre que alterações pupilares ou dos valores da PIC o justificar. Outros efeitos colaterais observados e que determinam a suspensão do uso são a PAM abaixo de 70 mmHg em adultos ou abaixo de 50mmHg em crianças, alterações no débito cardíaco e hipoxia inexplicada.

Embora os barbitúricos propiciem uma melhora aparente na evolução inicial dos pacientes com TCE, diminuindo a necessidade do uso do manitol para reduzir a PIC, estudos prospectivos mostram que não há evidência de melhora do prognóstico destes pacientes na evolução a longo prazo (Marshall et al., 1979b).

5.2.7 Cirurgia

Em casos excepcionais, quando não há evidência de redução da PIC com as manobras relatadas, a descompressão cirúrgica pode ser útil, por exemplo em pacientes com TCE com tumefação cerebral grave ou pacientes com herniações do parênquima cerebral que possam provocar infartos por compressão de artérias ou risco de vida. Nos pacientes que estão perdendo a visão por uma síndrome pseudotumoral, as cirurgias descompressivas podem ser indicadas, embora hoje a derivação lombo-peritoneal possa ser utilizada como alternativa.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. Astrup J - Energy-requiring cell functions in the ischemic brain. Their critical supply and possible inhibition in protective therapy. *J Neurosurg* 56:482-498, 1982.
02. Bakay ERA, Wood JH - Pathophysiology of cerebrospinal fluid in trauma. In: Becker D, Povlishock J (Eds) - **Central Nervous system Trauma Status Report**. National Institute of Health, New York, 1985, pg. 89-137.
03. Barraquer-Bordas L: Síndrome de hipertensión endocraneana. In: **Neurologia Fundamental**. 2ª Ed., Barcelona, Toray, 1968, pag. 309-23.
04. Craigie EH - The architecture of the cerebral capillary bed. *Biol Ver* 20:133-146, 1945.
05. Cutler RWO, Page L, Galicich J, Watters GV : Formation and absorption of cerebrospinal fluid in man. *Brain* 91:707-720, 1968.
06. Fujimoto T, Walker JT, Spatz M, et al.: Pathophysiological aspects of ischemic edema. In: Papius HM, Feindel W (eds.): **Dynamics of Brain Edema**. Berlin: Springer, 1976, pp. 171-180.
07. Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, Marcoux FW, FitzGibbon SJ, DeGirolami V, Ojemann RG: Threshold of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J Neurosurg* 54:773-782, 1981.
08. Hossman KA: Development and resolution of ischemic brain edema. In: Papius HM, Feindel W (eds.): **Dynamics of Brain Edema**. Berlin: Springer, 1976, pp. 219-227.
09. Ito U, Ohno K, Nakamura R, Saganuma F, Inaba Y: Brain edema during ischemia and after restoration of blood flow. Measurement of water, sodium, potassium content and plasma protein permeability. *Stroke* 10:542-547, 1979.
10. Katzman R, Clasen R, Klatzo I, Meyer JS, Papius HM, Waltz AG: Report of Joint Committee for Stroke Resources. IV: brain edema in stroke. *Stroke* 8:512-540, 1977.
11. Kogure K, Busto R, Scheinberg P, Reinmuth OM: Energy metabolites and water content in rat brain during the early stage of development of cerebral infarction. *Brain* 97:103-114, 1974.
12. Ladurner G, Zilkha E, Sager WD, Liff LD, Lechner H, DuBoulay GH: Measurement of regional cerebral blood volume using EMI 1010 scanner. *Br J Radiol* 52:371-374, 1979
13. Langfitt TW, Weinstein JD, Kassell NF: Vascular factors in head injury: contribution to brain swelling and intracranial hypertension. In: Caveness WF, Walker AE (eds.): **Head Injury: Conference Proceedings**. Philadelphia, JB Lippincott Co., 1966, pag. 172-194.
14. Lundberg N, Kjalqüst A, Kullberg , Pantén V, Sundberg G. Non operative management of intracranial hypertension. In: Krayenbull H (ed.): **Advances and Technical Standards in Neurosurgery**. New York, Springer-Verlag, 1974. Vol. 1, pag.3-59.
15. Mangold R, Sokoloff L, Conner E, Kleinerman J, Therman PG, Kety SS - The effects of sleep and lack of sleep on the cerebral circulation and metabolism of normal young men. *J Clin Invest* 34:1092-1099, 1955.
16. Marmarou A, Tabaddor K - Intracranial pressure: physiology and pathophysiology. In: Cooper PR (Ed.) **Head injury**. 3rd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1993.
17. Marshall LF, Smith RW, Rauscher LA, Shapiro HM: Mannitol dose requirements in brain-injured patients. *J Neurosurg* 48:169-172, 1978.
18. Marshall LF, Smith RW, Shapiro HM. The outcome with aggressive treatment in severe head injuries. Part 1: The significance of ICP monitoring. *J Neurosurg* 50:20-25, 1979.
19. Marshall LF, Smith RW, Shapiro HM. The outcome with aggressive treatment in severe head injuries. Part 2: Acute and chronic barbiturate administration in the management of head injury. *J Neurosurg* 50:26-30, 1979.
20. Mendelow AD, Teasdale G. Pathophysiology of head injuries. *Br J Surg* 70:641-650, 1983
21. Miller JD, Becker DP. General principles and pathophysiology of head injury. In: Youmans JR (Ed): **Neurological Surgery**. 2nd ed., Philadelphia, WB Saunders, 1982. Vol. 4, pag. 1896-1937.
22. Milhorat TH, Hammock MK, Fenstermacher JD, Rall DP : Cerebrospinal fluid production by the choroid plexus and brain. *Science* 173:330-332, 1971.
23. Muizelaar JP, Wei EP, Kontos HA, Becker DP: Mannitol causes compensatory cerebral vasoconstriction and vasodilatation

- in response to blood viscosity changes. *J Neurosurg* 59:822-828, 1983.
24. Muizelaar JP, Obrist WD - Cerebral blood flow and brain metabolism with brain injury. In: Becker D, Povlishock J (Eds) - **Central Nervous System Trauma Status Report**. National Institute of Health, New York, 1985, pg. 123-137.
 25. Nath F, Galbraith S: The effect of mannitol on cerebral white matter water content. *J Neurosurg* 65:41-43, 1986.
 26. Oppelt WW, Patlak CS, Rall DP: Effect of certain drugs on cerebrospinal fluid production in the dog. *Am J Physiol* 206:247-250, 1964
 27. Patterson Jr. JL - Responses of cerebral arteries and arterioles to acute hypotension and hypertension. *Am J Physiol* 234:H371-H383, 1978.
 28. Persson L, Hansson H-A: Reversible blood-brain barrier dysfunction to peroxidase after a small stab wound in the rat cerebral cortex. *Acta Neuropathol* 35:333-342, 1976.
 29. Pitelli SD, Nitrini R: Avaliação neurológica do traumatizado de crânio. In: Almeida GGM & Cruz OR (eds): **Urgências Neurocirúrgicas: Traumatismos Cranioencefálicos**. São Paulo: Sarvier, 1980, pp. 17-44
 30. Popp J, Bourke RS. Cerebral edema: etiology, pathophysiology and therapeutic considerations. *Contemporary Neurosurgery* 1:1-6, 1977.
 31. Plum F, Posner JB: Diagnosis of Stupor and Coma. 2nd ed. Philadelphia: F.A. Davis Company, 1978, pp. 63-118.
 32. Pollay M: Review of spinal fluid physiology: Production and absorption in relation to pressure. *Clin Neurosurg* 24:254-269, 1977.
 33. Reulen HJ, Graham R, Fenke A, et al.: The role of tissue pressure and bulk flow in the formation of resolution of cold induced edema. In: Papius HM, Feindel W (eds.): **Dynamics of Brain Edema**. Berlin: Springer, 1976, pp. 103-112.
 34. Reulen HJ, Graham R, Spatz M, Klatzo I: Role of pressure gradients and bulk flow in dynamics of vasogenic brain edema *J Neurosurg* 46:24-35, 1977.
 35. Rosenblum WI, Zweifach BW - Cerebral microcirculation in the mouse brain. *Arch Neurol* 9:414-423, 1963.
 36. Rubin RC, Henderson ES, Ommaya AK, Walker MD, Rall DP: 37. Shapiro HM, Stromberg DD, Lee DR, Wiederhielm CAA - Dynamic pressures in the pial arterial microcirculation. *Am J Physiol* 221:279-283, 1971
 38. Shigeno T, Brock M, Shigeno S, Fritschka E, Cervós-Navarro, J: The determination of brain water content: microgravimetry versus dryng-weighing method. *J Neurosurg* 57:99-108, 1982.
 39. Stern WE, Coxon RV: Osmolality of brain tissue and its relation to brain bulk. *Am J Physiol* 206:1-7, 1964.
 40. Tomita M, Gotoh F, Sato T, Amano T, Tanahashi N, Tanaka K - Variations in resistance of larger and smaller parts of cerebral arteries with CO₂ inhalation, exsanguination, and vasodilator administration. *Acta Neurol Scand (Suppl.)* 64:302-303, 1977.
 41. Tschirgi RC, Frost RW, Taylor JL: Inhibition of cerebrospinal fluid formation by a carbonic anhydrase inhibitor. 2 acetylamin-1,3,4-thiadiazole-5-sulfonamide (Diamox). *Proc Soc Exp Biol Med* 87:373-376, 1954.
 42. Tyson G, Kelly P, McCulloch J, Teasdale G: Autoradiographic assessment of choroid plexus blood flow and glucose utilization in the unanesthetized rat. *J Neurosurg* 47:543-547, 1982.
 43. Wagner H-J, Pilgrim C, Brandl J: Penetration and removal of horseradish peroxidase injected into the cerebrospinal fluid: Role of cerebral perivascular spaces, endothelium and microglia. *Acta Neuropathol* 27:299-315, 1974.
 44. Warwick R, Willians PL - Angiologia. In: **Gray Anatomia**. 35^a Ed. Tomo I, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro. Pg. 557-706.
 45. Welch K, Sadler K: Permeability of the choroid plexus of the rabbit to several solutes. *Am J Physiol* 210:652-660, 1966.
 46. Weiss MH, Wertman N : Modulation of CSF production by alterations in cerebral perfusion pressure. *Arch Neurol* 35:527-529, 1978.
 47. Wilkinson HA, Wepsic JG, Austin G: Diuretic synergy in the treatment of acute experimental cerebral edema. *J Neurosurg* 34:203-208, 1971.
 48. Wilkinson HA, Rosenfeld S: Furosemide and mannitol in treatment of acute experimental intracranial hypertension. *Neurosurg* 12:405-410, 1983.
 49. Wilmes FJ, Garcia JH, Conger KA, Chui-Wilmes E: Mechanism of blood-brain barrier breakdown after microembolization of the cat's brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 42:421-438, 1983.
- The production of cerebrospinal fluid in man and its modification by acetazolamide. *J Neurosurg* 25:430-436, 1966.