

Controle ácido-básico na hipotermia

Walter José GOMES*, Ênio BUFFOLO*

RBCCV 44205-214

GOMES, W. J. & BUFFOLO, E. - Controle ácido-básico na hipotermia. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.*, 8 (3): 189-194, 1993.

RESUMO: O emprego da hipotermia profunda tem se constituído, atualmente, numa importante estratégia para melhoria da qualidade técnica e resultados em cirurgia cardiovascular. A hipotermia reduz os danos teciduais induzidos pela isquemia por diminuir o metabolismo e preservar os fosfatos energéticos. A regulação do pH tecidual durante a hipotermia é fundamental para a manutenção da homeostasia celular, já que a hipotermia induz alterações desse pH pela mudança provocada na constante de dissociação da água. A questão do melhor manuseio dos gases sangüíneos durante a hipotermia induzida tem sido objeto de controvérsia. Duas abordagens têm sido preconizadas para o manejo das alterações iônicas durante a hipotermia. A regulação pH-stat envolve a manutenção do pH constante de 7,40 em todas as temperaturas com ajustes da PaCO₂ e a regulação α -stat permite a variação do pH sangüíneo, que aumenta conforme a diminuição da temperatura e o conteúdo total corpóreo de CO₂ é mantido constante. Nesta presente revisão a relação entre pH sangüíneo e intracelular e as alterações iônicas induzidas pela hipotermia são discutidas.

DESCRITORES: hipotermia induzida, em cirurgia cardíaca.

A hipotermia profunda tem sido utilizada como um importante adjunto em cirurgia cardíaca, especialmente associado com a circulação extracorpórea. Essa utilidade tem aumentado atualmente, devido ao aumento de complexidade das operações e necessidade freqüente de abordagem do arco aórtico para correções a esse nível^{8, 14, 35}.

O emprego da hipotermia profunda é baseado na redução do metabolismo tecidual com a queda da temperatura, como descrito pela teoria de Arrhenius, mostrando a relação de temperatura com a velocidade das reações químicas, reduzindo, assim, o risco de dano isquêmico durante as operações¹⁰.

Apesar dessa intensa utilização, o manejo das alterações ácido-básicas induzidas pela hipotermia permanece controversa. STADIE *et alii*³⁴ e AUSTIN & CULLEN¹, em 1925, mostraram que, num sistema fechado, quando o conteúdo de CO₂ é mantido constante, o pH do plasma aumenta conforme a temperatura é abaixada. O uso de valores,

corrigidos ou não, dos gases sangüíneos denominados, respectivamente, regulação pH-stat e α -stat, resultam das alterações iônicas que aparecem com as variações corpóreas de temperatura^{2, 26, 36, 39, 42, 43}.

Essas duas abordagens têm sido utilizadas. A primeira abordagem consiste em ajustar a pressão parcial arterial de CO₂ (PaCO₂) para manter o sangue com pH próximo de 7,40 em todas as temperaturas. Isto é denominado sistema pH-stat, porque procura manter um Ph arterial constante com qualquer variação de temperatura do paciente. Para isto, há necessidade de se acrescentar dióxido de carbono ao sangue a fase de esfriamento do paciente em circulação extracorpórea^{4, 21}. A outra abordagem, conhecida como sistema α -stat (assim chamado por causa da constante de dissociação do grupo α -imidazólico do aminoácido histidina), como preconizado por RAHN *et alii*^{24, 25} e REEVES²⁸, mantém constante o conteúdo total de CO₂ do sangue, permitindo a variação de pH com o esfriamento.

Trabalho realizado na Disciplina de Cirurgia Cardiovascular da Escola Paulista de Medicina. São Paulo, SP, Brasil.

Recebido para publicação em 4 de agosto de 1993.

* Da Disciplina de Cirurgia Cardiovascular da Escola Paulista de Medicina.

Endereço para separatas: Walter José Gomes. Rua Botucatu, 740 - 04023-062, São Paulo, SP, Brasil.

Este conceito de regulação tornou-se usual na prática clínica em todo o mundo nos últimos 10 anos, principalmente pelas evidências que o consumo total de oxigênio corpóreo é maior no α -stat que no pH-stat, o que pressupõe melhor preservação metabólica^{12, 17}.

Tradicionalmente, os valores sangüíneos de pH = 7,40 e PaCO₂ = 40 mmHg, em normotermia são ditos "normais", mas esses conceitos não podem ser estendidos quando o paciente se encontra em hipotermia.

Os conceitos de regulação ácido-básica desenvolvidos após os trabalhos de SEVERINGHAUS^{32, 33} e os nomogramas para correção dos gases sangüíneos arteriais com a temperatura conduziram ao uso de valores normais corrigidos de pH e PCO₂ nas primeiras duas décadas do uso da hipotermia (sistema pH-stat). Em hipotermia, como há menor produção de CO₂ pela diminuição do metabolismo basal e também aumento da solubilidade do CO₂^{6, 31}, era administrado CO₂ com o propósito de aumentar o CO₂ corpóreo total para manter esses valores corrigidos "normais". Há de se salientar que os nomogramas têm valor limitado para correção desses valores em circulação extracorpórea porque a hemodiluição altera significativamente o hematócrito, concentração de proteínas e eletrólitos.

O sistema α -stat teve incremento na utilização clínica em circulação extracorpórea hipotérmica a partir da década de 80, após os estudos de HOWELL *et alii*¹¹ e RAHN *et alii*^{24, 25} e REEVES²⁷⁻³¹, em animais ectodérmicos e poicilotérmicos, desenvolvendo um conceito de regulação ácido-básica aplicável a peixes, répteis e anfíbios que apresentam grandes variações de temperatura corpórea. Este conceito é baseado na manutenção da **neutralidade eletroquímica intracelular** em todas as temperaturas.

A estrutura molecular e a função das proteínas, principalmente os sistemas enzimáticos, dependem de um ambiente eletroquímico neutro, pois as cargas eletroquímicas e as ligações mantêm a estrutura molecular das proteínas. Os sistemas de regulação ácido-básicos devem proporcionar um meio intracelular neutro, no qual o número de íons H⁺ e OH⁻ sejam iguais⁷, praticamente 1:1.

O pH é calculado pelo logaritmo negativo da concentração hidrogênio-iônica ([H⁺]) em soluções aquosas, como a célula ou o sangue, onde a água é a fonte primária de H⁺. A constante de dissociação da água (pK_{H2O}) controla o pH e aumenta com o decréscimo da temperatura. Portanto, o número de íons H⁺ diminui quando, em hipotermia e, consequentemente, o pH, que é o logaritmo negativo da [H⁺] aumenta. Em soluções neutras, mesmo em

hipotermia, o número de íons OH⁻, que também é regulado pelo pK_{H2O}, acompanha o de H⁺, mantendo uma relação constante 1:1. Então, o pH de neutralidade eletroquímica muda com a temperatura, mas a relação H⁺/OH⁻ mantém-se constante.

No Gráfico 1 observamos que, com a mudança de temperatura, a faixa de pH do sangue mantém-se paralela à dos tecidos, com uma diferença média em pH entre 0,6 e 0,8 (K) unidades de pH. O sangue mantém uma alcalinidade relativa constante em relação aos tecidos (pH_t) em todas as temperaturas biológicas e o pH varia de conformidade com o pK_{H2O}.

A concentração hidrogênio-iônica expressa em termos de pH e pOH tem a seguinte relação quanto ao ponto neutro da água (pN):

$$pN = \frac{pH+pOH}{2} = 0,5 pK_{H2O}, \text{ onde}$$

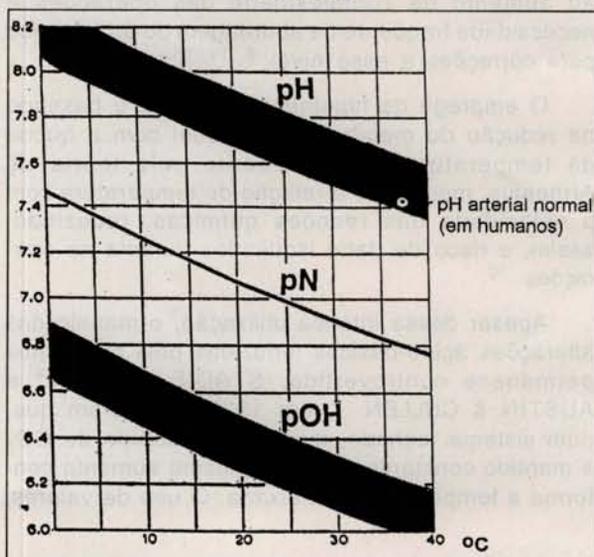
$$pN = \text{pH de neutralidade}$$

$$pK_{H2O} = \text{constante de dissociação da água a uma dada temperatura}$$

$$pOH = [OH^-]$$

O sistema enzimático depende de um pH intracelular (pHi) ótimo para seu funcionamento adequado. A neutralidade eletroquímica ([H⁺]/[OH⁻]=1) proporciona que proteínas, enzimas e eletrólitos permaneçam em estado ionizado, mantendo o meta-

GRÁFICO 1



Valores de pH e pOH do sangue arterial de vertebrados obtidos a várias temperaturas. É mantida constante a diferença entre o pH sangüíneo e o pN (pH de neutralidade química da água) para cada nível de temperatura. A diferença é de 0,6 a 0,8 unidades de pH e a relação [H⁺]/[OH⁻] permanece constante.

bolismo e a estabilidade celular, já que compostos ionizados têm menor tendência em se difundir através da membrana celular. A ionização completa é um mecanismo eficiente de retenção de metabólitos dentro das células ou das organelas. Quando há aumento da concentração de íons H^+ , esses metabólitos perdem seus estados ionizados e passam a não-ionizados, que podem atravessar a membrana celular lipídica e alterar as concentrações e gradientes intracelulares, levando a menor produção de fosfatos energéticos e a alteração do conteúdo de água intracelular. A preservação do pH intracelular neutro e a manutenção da neutralidade eletroquímica mantêm a função celular e a sua viabilidade, preservando os fosfatos energéticos, concentração de metabólitos, estrutura e função de proteínas e enzimas, concentração iônica, volume celular e o equilíbrio de Donnan ³⁰.

Para que a estabilidade intracelular seja conseguida, é necessário a regulação do meio externo que banha as células e os tecidos. O pH intracelular normal oscila entre 6,8 e 6,9 a 37°C e implica numa concentração equalitária de íons H^+ e OH^- , na proporção aproximada de 1:1. O meio extracelular é relativamente alcalino em relação ao intracelular, com pH ao redor de 7,4. Para manter este pH, a relação de concentração entre H^+ e OH^- é de aproximadamente 1:16. Este gradiente hidrogênio-iônico entre os meios intra e extracelular é essencial porque permite que os produtos ácidos e CO_2 resultantes do metabolismo celular sejam descarregados no meio extracelular.

A dissociação da água é profundamente alterada pela temperatura. Em hipotermia a 20°C, com o aumento da constante de dissociação da água, a manutenção da neutralidade eletroquímica intracelular ($[H^+] = [OH^-]$) é conseguida com um pH ao redor de 7,1. Por conseguinte, o meio extracelular, para manter-se relativamente alcalino, precisa manter um pH ao redor de 7,7 ($[H^+] : [OH^-] = 1:16$). O comportamento do pH sanguíneo é regulado de maneira que, para qualquer temperatura, seja mais alcalino que o pH intracelular e o ΔpH entre célula e sangue permaneça constante.

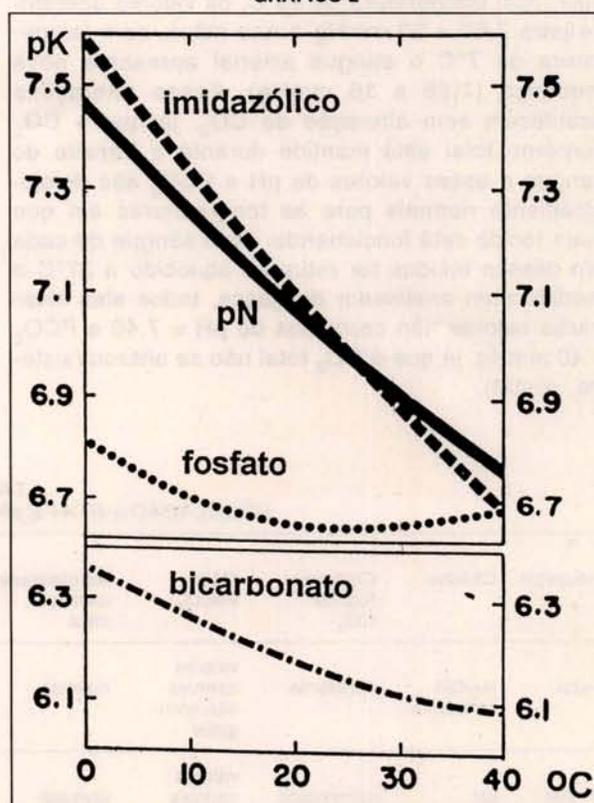
A diferença entre o pH do meio extracelular e o da neutralidade (pN) varia entre 0,6 e 0,8 unidades de pH, que é designado como k. Então, a qualquer temperatura a concentração intracelular de H^+ é representada pelo pN e o do meio extracelular por $pN+k$.

Os sistemas tampões são responsáveis pela manutenção do pH e o principal sistema tampão envolvido é representado pelas proteínas, mais precisamente pelo grupo imidazólico presente no aminoácido histidina, que faz parte de muitas proteínas.

Com a queda de temperatura, o tampão proteico imidazólico muda seu pK (constante de dissociação iônica) em paralelo com o pN da água. Por causa desse paralelismo, o pH intracelular e também o pH sanguíneo aumentam com a diminuição da temperatura, enquanto o CO_2 corpóreo total permanece igual. Contudo, com o aumento da solubilidade dos gases proporcionado pela hipotermia, a $PaCO_2$ sanguínea diminui mas a fração não ionizada do anel α -imidazólico presente nas proteínas permanece constante nessa situação. Isso significa que a carga elétrica total desse tampão permanece inalterado com a mudança de temperatura e de pH.

Em todos os animais, os compartimentos intracelular e extracelular possuem mecanismos tampões formados pela combinação de ácidos fracos, carbonatos, fosfatos e proteínas. No fluido extracelular, entretanto, o tampão fosfato tem tão pouca ação tamponante que em termos práticos o meio extracelular é considerado um sistema binário de bicarbonato e proteína. Este complexo sistema age para proteger o pH intracelular em todas as temperaturas e embora todos estes componentes contribuam para o resultado, o mais importante na pre-

GRÁFICO 2



Alterações induzidas pela temperatura no pK dos tampões bicarbonato, fosfato e imidazólico, comparado com o pN. Fica claro que apenas o grupo imidazólico se aproxima das alterações observadas no pN.

servação do balanço é o grupo imidazólico, devido ao comportamento do seu pK com as alterações de temperatura. O comportamento térmico do pK dessa proteína torna-a o mais importante mecanismo tampão contra as variações de temperatura nos vertebrados, como mostrado no Gráfico 2.

O equilíbrio de Donnan pode ser alterado quando a 37°C ocorrem alterações de pH intracelular, levando a uma redistribuição de eletrólitos entre a célula e o plasma, podendo alterar o volume das células por acúmulo de água. Na hipotermia, esse equilíbrio não é alterado, já que a concentração relativa de Cl^- e HCO_3^- entre célula e plasma permanece inalterado e não ocorre mudança de volume celular.

RAHN²⁴ assinala que o sangue arterial em humanos normotérmicos representa uma heterogeneidade de pHs, dependendo da temperatura dos vários tecidos. Numa pessoa, exercitando-se num dia frio, o sangue arterial ejetado do coração tem valores "normais" de pH e PCO_2 (7,40 e 40 mmHg, respectivamente), mas sofrerá alteração térmica dependendo do tecido periférico, antes que ocorra a troca a nível capilar. Quando este sangue chega ao músculo exercitando a 42°C estes valores mudam para preservar o alfa (7,35 e 47 mmHg). Na pele, com temperatura de 25°C, os valores alteram-se para 7,60 e 23 mmHg e nas mãos, com temperatura de 7°C o sangue arterial apresenta nova mudança (7,66 e 16 mmHg). Essas alterações acontecem sem alteração do CO_2 , já que o CO_2 corpóreo total está mantido durante o trânsito do sangue e esses valores de pH e PCO_2 são fisiologicamente normais para as temperaturas em que cada tecido está funcionando. Se o sangue de cada um desses tecidos for retirado, aquecido a 37°C e medido num analisador de gases, todos eles mostrarão valores não corrigidos de pH = 7,40 e PCO_2 = 40 mmHg, já que o CO_2 total não se alterou (sistema α -stat).

Dúvidas sobre qual o melhor mecanismo de regulação iônica na hipotermia permanecem^{3, 5, 13, 19, 20, 23}, embora existam evidências, atualmente, da superioridade do manejo α -stat^{16, 37, 38, 41}, desde que em muitas espécies biológicas estudadas (humanos, répteis, anfíbios, mamíferos hibernantes) o pHi se comporta muito próximo ao sistema α -stat^{25-27, 36, 43}.

As duas estratégias produzem diferentes ajustes na auto-regulação, isto é, no fluxo sangüíneo cerebral (FSC) e no metabolismo durante a circulação extracorpórea hipotérmica não-pulsátil. As abordagens pH-stat e α -stat são comparadas na Tabela 1.

Autores têm demonstrado que na regulação pH-stat, que mantém o pH intracelular acidótico, há alteração na atividade de enzimas e proteínas, com maior depressão metabólica²². O fluxo sangüíneo cerebral está aumentado 1,5 a 2 vezes por causa do aumento da PaCO_2 ^{17, 18}, com possível melhor perfusão cerebral, mas há o risco de hiperemia com aparecimento de edema cerebral, hipertensão intracraniana e de aumento de embolia por debris para o cérebro em relação à circulação sistêmica (desacoplamento fluxo/necessidade metabólica)^{3, 16}. No sistema α -stat há atividade enzimática normal e fluxo sangüíneo cerebral reduzido, mas este fluxo pode ser o apropriado, já que há redução de consumo de oxigênio cerebral por menor demanda metabólica (acoplamento fluxo/necessidade metabólica). Também há o desvio para a esquerda da curva de dissociação da orci-hemoglobina, com conseqüente diminuição da oferta de oxigênio a nível tecidual^{9, 26, 43}. Dados disponíveis no momento não permitem conclusões sobre nenhum desses conceitos hipotéticos.

Está claro que serão necessários estudos mais profundos sobre a melhor relação de controle ácido-básico entre os meios intra e extra-celular para procurar resolver o problema de melhor manuseio hidrogênio-iônico na hipotermia.

TABELA 1
REGULAÇÃO α -STAT E pH-STAT DURANTE HIPOTERMIA

Estratégia	Objetivo	Conteúdo total de CO_2	pH e PaCO_2	Neutralidade eletroquímica	α -imidazólico	Estrutura proteica e função enzimática	Fluxo sangüíneo cerebral (FSC)	Relação FSC/metabolismo	Efeito no tecido isquêmico
α -stat	H+/OH- constante	constante	valores normais não-corrigidos	mantida	capacidade tamponante preservada	normal e atividade máxima	diminuído (mas proporcional?)	fluxo e metabolismo acoplados?	melhor proteção hipotérmica
pH-stat	pH constante	aumentado	valores normais corrigidos para temperatura	alterada	diminuição da capacidade tamponante	alterada e atividade reduzida	inalterado	fluxo excessivo para o metabolismo?	pior proteção hipotérmica?

RBCCV 44205-214

GOMES, W. J. & BUFFOLO, E. - The acid-base management in hypothermia. *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.*, 8 (3): 189-194, 1993.

ABSTRACT: Deep hypothermia is a useful tool to improve technical results in cardiovascular surgery and is nowadays the major strategy used to reduce ischemic injury. Hypothermia reduces metabolism and preserves cellular stores of high-energy phosphates. The regulation of tissue pH during hypothermia is important for cellular homeostasis. Furthermore, hypothermia has important effects on pH by altering the dissociation constant of water and various metabolites intermediates and the question of optimal blood gas management during deliberate hypothermia has been subject of much controversy. Two approaches have been advocated for pH management during hypothermia, the first termed pH strategy, where blood pH is maintained constant at 7.40 at all temperatures with PaCO₂ adjustment, and in the second type of regulation, termed α -stat strategy, the blood pH is increased according to decrease in temperature and the total CO₂ content of the blood remain constant. In this present review the relationship between blood pH and intracellular pH and the ionic alterations induced by hypothermia are discussed.

DESCRIPTORS: hypothermia, induced, in heart surgery.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 AUSTIN, J. B. & CULLEN, G. E. - Hydrogen ion concentration of the blood in the health and disease. *Medicine*, 4: 275-343, 1925.
- 2 BASHEIN, G.; TOWNES, B. D.; NESSLY, M. L.; BLEDSOE, S. W.; HORNBEIN, T. F.; DAVIS, K. B.; GOLDSTEIN, D. E.; COPPEL, D. B. - A randomized study of carbon dioxide management during hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*, 72: 7-15, 1990.
- 3 BECKER, H.; VINTEN-JOHANSEN, J.; BUCKBERG, G. D.; ROBERTSON, J. M.; LEAF, J. D.; LAZAR, H. L.; MANGANARO, A. J. - Myocardial damage caused by keeping pH 7.40 during systemic deep hypothermia. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 82: 810-820, 1981.
- 4 BELSEY, R. H. R.; DOWLATSHAH, K.; KEEN, G.; SKINNER, D. B. - Profound hypothermia in cardiac surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 56: 497-509, 1968.
- 5 BOVE, E. L.; WEST, H. L.; PASKANIK, A. M. - Hypothermic cardiopulmonary bypass: a comparison between alpha and pH-stat regulation in the dog. *J. Surg. Res.*, 42: 66-73, 1987.
- 6 BRADLEY, A. F.; STUFFEL, M.; SEVERINGHAUS, J. W. - Effect of temperature on PCO₂ and PO₂ of blood in vitro. *J. Appl. Physiol.*, 9: 201-204, 1956.
- 7 DAVIS, B. - On the importance of being ionized. *Arch. Biochem. Biophys.*, 78: 497-509, 1958.
- 8 ERGIN, M. A.; GALLA, J. D.; LANSMAN, S. L.; QUINTANA, C.; BODIAN, C.; GRIEPP, R. B. - Hypothermic circulatory arrest in operations on the thoracic aorta. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 107: 788-799, 1994.
- 9 HENRIKSEN, L. - Brain luxury perfusion during cardiopulmonary bypass in humans: a study of cerebral blood flow response to changes in CO₂, O₂, and blood pressure. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 6: 366-378, 1986.
- 10 HICKEY, P. R. & ANDERSEN, N. P. - Deep hypothermic circulatory arrest: a review of pathophysiology and clinical experience as a basis for anesthetic management. *J. Cardiothorac. Anesth.*, 1: 137-155, 1987.
- 11 HOWELL, B. J.; BAUMGARTNER, F. W.; BONDI, K.; RAHN, H. - Acid-base balance in cold-blooded vertebrates as a function of body temperature. *Am. J. Physiol.*, 218: 600-606, 1970.
- 12 JONAS, R. A.; BELLINGER, D. C.; RAPPAPORT, L. A.; WERNOVSKY, G.; HICKEY, P. R.; FARREL, D. M.; NEWBURGER, J. W. - Relation of pH strategy and development outcome after hypothermic circulatory arrest. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 106: 362-368, 1993.
- 13 KERN, F. H.; UNGERLEIDER, R. M.; QUILL, T. J.; BALDWIN, B.; WHITE, W. D.; REVES, J. G.; GREELEY, W. J. - Cerebral blood flow response to changes in arterial carbon dioxide tension during hypothermic cardiopulmonary bypass in children. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 101: 618-622, 1991.
- 14 KOUCHOUKOS, N. T.; WAREING, T. H.; IZUMOTO, H.; KLAUSING, W.; ABOUD, N. - Elective hypothermic cardiopulmonary bypass and circulatory arrest for spinal cord protection during operations on the thoracoabdominal aorta. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 99: 659-664, 1990.
- 15 McCONNELL, D. H.; WHITE, F.; NELSON, R. L.; GOLDSTEIN, S. M.; MALONEY, J. V.; DeLAND, E.

- C.; BUCKBERG, G. D. - Importance of alkalosis in maintenance of "ideal" blood pH during hypothermia. *Surg. Forum*, **26**: 263-265, 1975.
- 16 MATTHEWS, A. S.; STEAD, A. L.; ABBOTT, T. R. - Acid-base control during hypothermia. *Anaesthesia*, **39**: 649-654, 1984.
- 17 MURKIN, J. M.; FARRAR, J. K.; TWEED, W. A.; MCKENZIE, F. N.; GUIRAUDON, G. - Cerebral autoregulation and flow/metabolism coupling during cardiopulmonary bypass: the influence of PaCO₂. *Anesth. Analg.*, **66**: 825-832, 1987.
- 18 MURKIN, J. M.; MARTZKE, J. S.; BUCHAN, A. M.; BENTLEY, C. - pH management during prolonged hypothermic cardiopulmonary bypass significantly influences the incidence of postoperative neuropsychological dysfunction. *Can. J. Anaesth.*, **40**: A46, 1993.
- 19 NEVIN, M.; COLCHESTER, A. L.; ADAMS, S.; PEPPER, J. R. - Evidence for involvement of hypocapnia and hypoperfusion in aetiology of neurological deficit after cardiopulmonary bypass. *Lancet*, **2**: 1493-1495, 1987.
- 20 NEVIN, M. & PEPPER, J. R. - Carbon dioxide, brain damage and cardiac surgery. *Lancet*, **1**: 949, 1988.
- 21 NIAZI, S. A. & LEWIS, F. J. - Profound hypothermia in the dog. *Surg. Gynecol. Obstet.*, **102**: 98-106, 1956.
- 22 NORWOOD, W. I.; NORWOOD, C. R.; CASTANEDA, A. R. - Cerebral anoxia: effect of deep hypothermia and pH. *Surgery*, **86**: 203-209, 1979.
- 23 PROUGH, D. S.; STUMP, D. A.; ROY, R. C.; GRAVLEE, C. P.; WILLIAMS, T.; MILLS, S. A.; HINSHELWOOD, L.; HOWARD, G. - Response of cerebral blood flow to change in carbon dioxide tension during hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*, **64**: 576-581, 1986.
- 24 RAHN, H. - Body temperature and acid-base regulation. *Pneumologie*, **151**: 87-94, 1974.
- 25 RAHN, H.; REEVES, R. B.; HOWELL, B. J. - Hydrogen ion regulation, temperature and evolution. *Am. Rev. Respir. Dis.*, **112**: 165-172, 1975.
- 26 REAM, A. K.; REITZ, B. A.; SILVERBERG, G. - Temperature correction of PCO₂ and pH in estimating acid-base status: an example of the emperor's new clothes? *Anesthesiology*, **56**: 41-44, 1982.
- 27 REEVES, R. B. - Role of body temperature in determining the acid-base state in vertebrates. *Fed. Proc.*, **28**: 1204-1208, 1969.
- 28 REEVES, R. B. - An imidazolic alaphostat hypothesis for vertebrate acid-base regulation: tissue carbon dioxide content and body temperature in bullfrogs. *Respir. Physiol.*, **14**: 219-236, 1972.
- 29 REEVES, R. B. - Temperature-induced changes in blood acid-base status: Donnan r Cl and red cell volume. *J. Appl. Physiol.*, **40**: 762-767, 1976.
- 30 REEVES, R. B. - Temperature-induced changes in blood acid-base status: pH and PaCO₂ in a binary buffer. *J. Appl. Physiol.*, **40**: 752-761, 1976.
- 31 ROSENTHAL, T.B. - The effect of temperature on the pH of blood and plasma in vitro. *J. Biol. Chem.*, **173**: 25-30, 1948.
- 32 SEVERINGHAUS, J. W. - Blood gas calculator. *J. Appl. Physiol.*, **21**: 1108-1116, 1948.
- 33 SEVERINGHAUS, H. W. - Respiration and hypothermia. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **80**: 384-394, 1959.
- 34 STADIE, W. C.; AUSTIN, J. B.; ROBINSON, H. W. - The effect of temperature on the acid-base proteins equilibrium and its influence on the CO₂ absorptions curve of whole blood, true, and separated plasma. *J. Biol. Chem.*, **66**: 901-920, 1925.
- 35 SVENSSON, L. G.; CRAWFORD, E. S.; HESS, K. R.; COSELLI, J. S.; SAFI, H. J. - Deep hypothermia and circulatory arrest: determinants of stroke and early mortality in 656 adult patients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **106**: 19-31, 1993.
- 36 SWAIN, J. A. - Hypothermia and blood pH. *Arch. Intern. Med.*, **148**: 1643-1646, 1988.
- 37 SWAIN, J. A.; McDONALD, T. J.; ROBBINS, R. C.; HAMPSHIRE, V. A. - Hemodynamics and metabolism during surface induced hypothermia in the dog: a comparison of pH management strategies. *J. Surg. Res.*, **48**: 217-222, 1990.
- 38 SWAIN, J. A.; WHITE, F. N.; PETERS, R. M. - The effect of pH on the hypothermic ventricular fibrillation threshold. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **87**: 445-451, 1984.
- 39 SWAN, H. - The hydroxyl-hydrogen ion concentration ratio during hypothermia. *Surg. Gynecol. Obstet.*, **155**: 897-912, 1982.
- 40 SWAN, H. - The importance of acid-base management for cardiac and cerebral preservation during open heart operations. *Surg Gynecol. Obstet.*, **158**: 391-414, 1984.
- 41 VENN, G. E.; SHERRY, K.; KLINGER, L.; NEWMAN, S.; HARRISON, M.; ELL, P. J.; TREASURE, T. - Cerebral blood flow determinants and their clinical implication during cardiopulmonary bypass. *Perfusion*, **3**: 271-280, 1988.
- 42 WHITE, F. N. - A comparative physiological approach to hypothermia. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **82**: 821-828, 1981.
- 43 WILLIAMS, J. J. & MARSHALL, B. E. - A fresh look at an old question. *Anesthesiology*, **56**: 1-2, 1982.