

ALTERAÇÕES DO LÍQUIDO CÉFALORRAQUEANO E PERTURBAÇÕES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL EM DISTÚRBIOS DO CONTROLE HIDROGÊNIO-IÔNICO

ESTUDO DA RELAÇÃO CLORETOS/CO₂ TOTAL

JOÃO BAPTISTA DOS REIS *

JOÃO BAPTISTA DOS REIS FILHO **

ANTONIO BEI *

Líquido céfalorraqueano e fisiologia da respiração — Leusen³⁰, em experiências em animais com técnica simples de perfusão dos ventrículos cerebrais por meio de soluções com concentrações variáveis de bicarbonato (HCO₃) e ácido carbônico dissolvido fisicamente (H₂CO₃), estudou a influência das variações do equilíbrio hidrogênio-iônico do líquido céfalorraqueano (LCR) sobre a respiração. Quando o líquido de perfusão continha um excesso de ácido carbônico ele observou um aumento da atividade respiratória e, ao contrário, uma depressão da ventilação pulmonar se também elevasse a concentração de bicarbonatos. Loeschke e col.³³ confirmaram os resultados destas experiências mostrando que as alterações do ritmo respiratório eram devidas ao aumento do (H⁺) no líquido de perfusão. Por ocasião do simpósio⁷ sobre LCR e regulação da respiração em 1964 todos os autores estavam de acordo sobre a importância da composição do LCR na regulação da ventilação pulmonar.

Mecanismos homeostáticos de preservação do pH do LCR — Por motivo desta sua importante função na regulação da respiração, o LCR está muito bem protegido contra as variações súbitas do equilíbrio hidrogênio-iônico. Além disto, o pH do LCR indica mais fielmente as modificações ácido-básicas do tecido cerebral que o pH do sangue^{10, 18, 23, 46, 47}. O LCR constitui um meio muito pobre em proteínas e o seu poder tampão depende fundamentalmente da relação pCO₂/HCO₃. O LCR é, por assim dizer, uma solução salina bicarbonatada à qual se juntam pequenas quantidades de outros componentes iônicos e moleculares. Admite-se que a barreira hematoencefálica protege o sistema nervoso central contra as variações súbitas do equilíbrio hidrogênio-iônico. Ela apresenta uma lenta permeabilidade para as variações

de concentrações dos íons HCO_3^- , Cl^- , H^+ e Na^+ , de que resulta proteção ao pH do LCR, e fácil permeabilidade ao gás CO_2 , de sorte a favorecer rápidos ajustes com o sangue 2, 5, 9, 12, 14, 21, 22, 24, 30, 31, 36, 37, 39, 40, 45, 46, 48, 53, 56, 57, 60, 62. Estes fatos explicam porque, por vezes, podem ser observadas variações divergentes do pH de um lado e de outro da barreira. Em todas as experiências de caráter agudo, as modificações do equilíbrio hidrogênio-iônico no LCR são interpretadas com base no conhecimento do rápido equilíbrio da pCO_2 entre sangue e LCR, e no lento equilíbrio das concentrações do íon bicarbonatado. Nos processos crônicos as alterações da concentração do bicarbonato do plasma refletem-se sobre o LCR, evidenciando-se que as trocas entre sangue e LCR são lentas em relação a este íon porém se processam depois de algum tempo. Estas respostas do LCR às alterações do sangue não são somente passivas e parecem sugerir um certo objetivo homeostático para a manutenção da constância do seu pH durante as alterações crônicas do equilíbrio hidrogênio-iônico.

Características ácido-básicas normais.

Concentração hidrogênio-iônica. A regulação do pH do LCR parece ter preferência sobre todos os outros fatores do equilíbrio ácido-básico. Mitchell⁴⁰ verificou que o LCR normal apresenta um pH de 7.326 (± 0.012) e o sangue arterial um pH de 7.409 (± 0.018).

Tensão do CO_2 . O valor normal para a pCO_2 no LCR³⁶ é de 49 (± 5) e para o plasma arterial 42 (± 4).

Bicarbonatos. A taxa normal para a reserva alcalina do LCR¹⁴ varia de 46 a 60 volumes por cento ou seja 20 a 27 mEq/litro. Manfredi³⁶ verificou como valor normal para o CO_2 total em média 25.4 mEq/litro (± 1.5) e a relação LCR/plasma venoso igual a 0.90, o que indica um teor de bicarbonatos ligeiramente mais elevado para o sangue. Reis e Travassos⁵⁰ determinaram a taxa de CO_2 total em 43 pessoas normais e verificaram em média 23.6 mEq/litro, com uma variação de 20.5 a 26.3.

	Sangue		LCR
	Plasma arterial	Plasma venoso	
pH	7.40 (± 0.03)	7.34 (± 0.04)	7.34 (± 0.03)
pCO_2 (mmHg)	42 (± 4)	51 (± 5)	49 (± 5)
CO_2 total (mEq/l)	26.3 (± 2)	28.3 (± 1.8)	25.4 (± 1.5)

Quadro 1 — Características ácido-básicas para o homem normal (Manfredi, 1962).

Em condições de repouso, o pH e a $p\text{CO}_2$ do LCR são mais comparáveis com o pH e a $p\text{CO}_2$ do sangue venoso, enquanto que o CO_2 total do LCR é mais comparável com o CO_2 total do sangue arterial. Bradley e Semple⁶ e Posner e col.⁴⁶ verificaram que a $p\text{CO}_2$ do LCR e do sangue venoso eram aproximadamente iguais, de que resultava um pH para o LCR mais ácido que o do sangue venoso, presumivelmente devido à menor concentração de HCO_3^- no LCR. Em relação ao plasma arterial este fato é mais evidente por motivo do LCR apresentar maior $p\text{CO}_2$ e menor concentração de HCO_3^- .

Distúrbios neurológicos em perturbações do controle hidrogênio-iônico — Os distúrbios graves do controle hidrogênio-iônico podem determinar perturbação da função cerebral com manifestações neurológicas e psíquicas. Por isso, as determinações do pH, $p\text{CO}_2$ e CO_2 total do LCR têm grande importância para a interpretação dos problemas fisiopatológicos que ocorrem no sistema nervoso central, para o conseqüente diagnóstico e para a correta indicação terapêutica. Pouco se sabe sobre a perturbação da função do sistema nervoso central em pacientes com acidose metabólica; já se tem descrito distúrbios neurológicos e mentais em pacientes com alcalose respiratória e alcalose metabólica; entretanto, é em relação à acidose respiratória que a literatura é mais numerosa 4, 8, 10, 15, 20, 28, 29, 35, 38, 54, 61.

A relação entre moléstia pulmonar e hipertensão endocraniana foi assinalada em 1933 por Cameron¹¹ que apresentou o caso do jovem mineiro com enfisema pulmonar grave, perturbação progressiva da visão e edema de papila. Na acidose respiratória decorrente de insuficiência ventilatória pulmonar grave pode-se observar uma síndrome de hipertensão endocraniana devida à ação vasodilatadora do CO_2 e estes pacientes são por vezes encaminhados aos serviços neurológicos com a suspeita de tumor encefálico^{4, 15, 20}. Em geral, pode haver nestes pacientes associação de hipercapnia com hipóxia, e de insuficiência ventilatória pulmonar com insuficiência cardíaca. Como conseqüência da hipertensão endocraniana surgem cefaléia, sonolência, visão turva, diplopia e edema de papila. Como conseqüência da narcose carbônica surgem confusão mental e estado delirante. Como conseqüência da irritabilidade neuro-muscular surgem tremores, movimentos mioclônicos, e, no período final, convulsões. Os sintomas focais são raros. Este quadro clínico é conhecido com a denominação de encefalopatia pulmonar ou encefalopatia enfisematosa. As causas gerais de sua origem são as moléstias pulmonares como a bronquite crônica associada ao enfisema pulmonar, as perturbações em relação com a obesidade e a cifoescoliose. As causas neurológicas de sua origem são a fraqueza da musculatura do tórax, tal como pode ser observado em pacientes com esclerose lateral amiotrófica, sobreviventes de poliomielite, pacientes com lesão da medula espinhal, e com distrofia muscular tal como a miopatia de Duchenne^{8, 43}. Traumatismos crânio-encefálicos podem desencadear a depressão da ventilação e conseqüente acidose respiratória^{16, 17, 26}. O exame do LCR pode permitir o diagnóstico desta entidade pela verificação de hipertensão e de diminuição da taxa de cloretos associada com a elevação da concentração de bicarbonatos e aumento da $p\text{CO}_2$. Merwarth e col.³⁸ observaram elevação da concentração de bicarbonatos no LCR, cuja variação

oscilou entre 24 a 38 mEq/l. O tratamento consiste em se normalizar a função respiratória e promover a compensação cardíaca. A oxigenioterapia simples pode agravar a situação por anular o estímulo anóxico e diminuir a ventilação pulmonar^{19, 41, 61, 63}.

Na alcalose metabólica, Agar e MacPherson¹ assinalaram anorexia, apatia, irritabilidade, nervosismo, cefaléia, tonturas e, ao final, convulsões, estupor e coma. Esta complicação pode ocorrer em casos de úlcera gástrica, obstrução intestinal alta ou depois de terapêutica alcalina intensiva. Observa-se no sangue aumento da reserva alcalina, elevação do pH, diminuição da taxa de cloretos e aumento da de uréia.

Na alcalose respiratória há hipocapnia arterial, a qual reduz o fluxo sanguíneo cerebral e a tensão do oxigênio cerebral, determinando distúrbios mentais. As perturbações neurológicas e mentais observadas em pacientes com alcalose respiratória se superpõem àquelas perturbações devidas à moléstia pré-existente. Em traumatismos de crânio esta pode vir a ser uma das complicações^{16, 17, 26}. Os sinais e sintomas consistem em tonturas, parestesias, contraturas musculares espasmódicas, tremores, por vezes convulsões e confusão mental. Estes distúrbios são caracteristicamente transitórios e mutáveis. Estas perturbações têm sido atribuídas a diversas causas, tais como a falta de oxigênio nos tecidos, diminuição do cálcio ionizado e vasoconstricção cerebral por hiperventilação pulmonar. Tem sido assinalada a frequente confusão entre alcalose respiratória e acidose metabólica porque em ambas há hiperventilação associada à diminuição do CO₂ total e o aumento da taxa de cloretos no plasma. O diagnóstico diferencial é feito pela medida do pH do sangue; entretanto, um dado importante é a existência de perturbações neurológicas na alcalose respiratória, enquanto que na acidose metabólica elas são raramente observadas. A pCO₂ diminui mais nitidamente na alcalose respiratória que na acidose metabólica. Esta situação é corrigida quando se aumenta a concentração do CO₂ no ar inspirado^{38, 52}.

Na acidose metabólica, somente quando o pH do LCR estiver diminuído há alteração de consciência⁴⁷. Talvez a melhor proteção do pH do LCR neste tipo de distúrbio do equilíbrio ácido-básico explique porque raramente sejam observadas perturbações da função cerebral nestes pacientes.

Perturbação do sistema nervoso central em altitude elevada — Durante a aclimatização em altitude elevada verifica-se que a diminuição da tensão do CO₂ tende a alterar o pH sanguíneo para o lado alcalino, porém entram em ação os mecanismos homeostáticos de que resulta diminuição dos bicarbonatos, de modo que o pH permanece normal. Tanto o homem que vive em altitude elevada como o residente ao nível do mar recentemente aclimatizado apresentam um pH do LCR essencialmente normal, com uma concentração de bicarbonatos diminuída no plasma e no LCR. As diferenças entre os resultados obtidos com os nativos e os residentes ao nível do mar recentemente aclimatizados consistem em se observar entre os primeiros uma pCO₂ maior (menor ventilação pulmonar) e um sangue arterial menos alcalino^{13, 25, 27, 44, 49, 58, 59}. Os residentes ao nível do mar, quando em altitude elevada, apresentam dois fenômenos associados: alcalose respira-

tória e hipóxia que dão origem à perturbação da função do sistema nervoso central. A hipóxia desencadeia hiperventilação pulmonar a qual dá origem à alcalose respiratória. Em consequência da anóxia cerebral surgem fadiga, palpitações, cefaléia, náuseas, vômitos e perturbações mentais. Em geral, depois de 2 a 4 dias, os sintomas tendem a desaparecer e estabelece-se progressivamente a adaptação. Quando o organismo não consegue se adaptar ou quando ele perde a sua aclimatização surgem sinais e sintomas graves. Esta entidade clínica foi descrita por Monge⁴² e é conhecida com a denominação de moléstia de Monge ou Mal das Montanhas. O paciente de Arellano³ apresentou cianose de extremidades, fadiga, sonolência, tonturas, perturbações visuais, zumbidos, cefaléia, edema de papila e entorpecimento mental. Depois de algum tempo de permanência ao nível do mar, estes sinais e sintomas desapareciam. Schaltenbrand⁵⁵, em trabalho experimental em animal e no homem, demonstrou que a diminuição da pressão atmosférica determinava em todos os casos acentuada hipertensão do LCR. Se entretanto, durante a experiência, houvesse introdução artificial de oxigênio, não mais se observava a hipertensão do LCR. Severinghaus e col.⁵⁸ verificaram a elevação da taxa de cloretos e da taxa de lactatos no LCR durante a aclimatização, em média 6 mEq/litro para cloretos e 1 mEq/litro para lactatos. O valor médio para a concentração de cloretos subiu de 123 (nível do mar) para 130 mEq/litro no segundo dia de aclimatização em altitude elevada. Severinghaus e Carcelén⁵⁹ observaram sintomas de Mal Crônico das Montanhas em um de seus pacientes, nativo residente à altitude de 4.800 metros. Neste caso foi verificada uma taxa de ácido láctico elevada no LCR (7 mEq/litro) e, apesar disto, o pH e o HCO_3 eram comparáveis com a média obtida para o grupo do qual este paciente fazia parte, revelando uma boa regulação do pH, mesmo em presença de uma concentração cronicamente elevada de ácido láctico.

Repercussão dos distúrbios do equilíbrio hidro-eletrolítico sobre o líquido céfalo-raqueano — O estudo do equilíbrio hidro-eletrolítico é de grande importância prática para o tratamento dos pacientes neurológicos graves. O exame do LCR é uma das primeiras providências tomadas para o esclarecimento do caso clínico; além de colaborar no diagnóstico etiológico, este exame poderá também indicar a possível existência de distúrbio do equilíbrio hidro-eletrolítico e, com isso, alertar precocemente o neurologista para uma orientação terapêutica correta. Além do pH e pCO_2 , os componentes do LCR que têm importância prática imediata para o estudo destes problemas são os cloretos, o CO_2 total e o sódio. As determinações das taxas de cloretos e de sódio no LCR são muito importantes no diagnóstico dos distúrbios da osmolaridade^{34, 51} e as concentrações de cloretos e de CO_2 total no LCR estão alteradas em pacientes com perturbação do controle hidrogênio-iônico^{1, 5, 9, 32, 38, 58}.

O propósito do presente trabalho foi o de determinar a relação cloretos/ CO_2 total no LCR normal e no LCR de pacientes neurológicos com distúrbios mais comuns do controle hidrogênio-iônico, para poder se avaliar o seu valor prático no exame de rotina.

MATERIAL E MÉTODOS

O material é constituído por 58 observações, sendo 37 de pessoas normais e 21 de pacientes com distúrbios graves do controle hidrogênio-iônico, dos quais 11 com acidose respiratória e 10 com acidose metabólica decorrente de coma diabético. O exame de LCR foi feito incluindo a medida da pressão, o exame citológico, as reacções de fixação de complemento para sífilis e cisticercose, e o exame químico com dosagem de proteínas totais, reacções das globulinas, dosagem de glicose, cloretos, sódio, CO₂ total (casos normais) ou reserva alcalina pelo método clássico de van Slyke com prévia saturação do LCR com CO₂ (pacientes com distúrbios do controle hidrogênio-iônico). A determinação da reserva alcalina foi utilizada nestes casos por ser de mais fácil execução, e porque os seus resultados são muito aproximados aos do CO₂ total e satisfatórios para a finalidade prática deste estudo.

RESULTADOS

Em 37 pacientes normais a relação cloretos/CO₂ total apresentou uma variação de 4.8 a 5.8, em média 5.3. No grupo dos pacientes com acidose respiratória a relação esteve compreendida entre 2.0 a 4.7, enquanto que no grupo dos pacientes com acidose metabólica decorrente de coma diabético grave ela variou desde 6.5 a 22.

Condição	Relação cloretos/CO ₂ total			N.º casos
	2.0 - 4.7	4.8 - 5.8	5.9 - 22	
Normal	0	37	0	37
Acidose respiratória	11	0	0	11
Acidose metabólica (Coma diabético)	0	0	10	10

Quadro 2 — Líquido céfalloorraqueano. Variação da relação cloretos/CO₂ total em condições normais e nas acidoses respiratória e metabólica.

RESUMO E CONCLUSÕES

O LCR constitui um meio muito pobre em proteínas e o seu poder tampão depende fundamentalmente da relação $p\text{CO}_2/\text{HCO}_3^-$. O LCR é, por assim dizer, uma solução salina bicarbonatada à qual se juntam pequenas quantidades de outros componentes iônicos e moleculares. Admite-se que a barreira hemato-encefálica protege o sistema nervoso central contra as variações súbitas do equilíbrio hidrogênio-iônico. Ela apresenta uma lenta permeabilidade às variações de concentrações dos íons HCO_3^- , Cl^- , H^+ , Na^+ , de que resulta protecção do pH do LCR, e fácil permeabilidade ao gás CO₂ de sorte a favorecer rápidos ajustes com o sangue. Estes fatos explicam porque, por vezes, podem ser observadas variações divergentes do pH de um lado e de outro da barreira. Por motivo de sua importante função fisiológica na regulação da respiração, o LCR está muito bem protegido em relação à estabilidade

de seu pH. Além disto o pH do LCR indica mais fielmente as modificações ácido-básicas do tecido cerebral que o pH do sangue. Os distúrbios graves do controle hidrogênio-iônico determinam perturbações da função cerebral com manifestações neurológicas e psíquicas. Por estes motivos as determinações do pH, $p\text{CO}_2$, e CO_2 total do LCR têm uma grande importância para a interpretação dos problemas fisiopatológicos que ocorrem no sistema nervoso central, para o conseqüente diagnóstico e para a correta indicação terapêutica. Pouco se sabe sobre as perturbações da função do sistema nervoso central em pacientes com acidose metabólica; já se tem descrito distúrbios neurológicos e mentais em pacientes com alcalose respiratória e alcalose metabólica; entretanto, é em relação à acidose respiratória que a literatura é mais extensa. Na acidose respiratória decorrente da insuficiência ventilatória pulmonar grave pode-se observar uma síndrome de hipertensão endocraniana devida à ação vasodilatadora do CO_2 e estes pacientes são por vezes encaminhados aos serviços neurológicos com a suspeita de tumor encefálico.

O propósito do presente trabalho foi o de determinar a relação cloretos/ CO_2 total no LCR normal e no LCR de pacientes neurológicos com distúrbios mais comuns do controle hidrogênio-iônico, para se poder avaliar o seu valor prático no exame de rotina.

O material deste estudo é constituído por 58 observações, sendo 37 de pessoas normais e 21 de pacientes com distúrbios graves do controle hidrogênio-iônico, dos quais 11 apresentavam acidose respiratória e 10 acidose metabólica decorrente de coma diabético.

Em condições normais, a relação cloretos/ CO_2 total no LCR está compreendida entre os valores de 4.8 a 5.8. Nos distúrbios do controle hidrogênio-iônico, particularmente naqueles casos crônicos e graves, verificam-se alterações das taxas de cloretos e de CO_2 total, cujas concentrações variam de modo compensatório, umas em sentido oposto às outras, nestes ajustamentos ácido-básicos. Na acidose respiratória o LCR apresenta acentuada diminuição da taxa de cloretos com aumento compensatório da concentração do CO_2 total. Nestes casos a relação variou de 2.0 a 4.7. Na acidose metabólica, como exemplo aquela que ocorre em pacientes em coma diabético, observa-se diminuição acentuada da concentração do CO_2 total e aumento da taxa de cloretos. Nestes casos, os valores da relação cloretos/ CO_2 total estavam compreendidos entre 6.5 a 22.

S U M M A R Y

Cerebrospinal fluid changes and central nervous system disorders in disturbances of hydrogen ion metabolism. Study of the chloride/total CO_2 ratio.

The response of the cerebrospinal fluid pH to changes in the blood is of considerable physiological and clinical interest. The role of the cerebrospinal fluid in the control of pulmonary ventilation is pointed out. The main aspects

of the neurologic manifestations and the cerebrospinal fluid changes in patients with hydrogen ion disturbances are discussed.

The purpose of this paper is the study of the chloride/total CO₂ ratio in the cerebrospinal fluid. In 37 normal individuals the ratio ranged from 4.8 to 5.8. In 11 patients with respiratory acidosis it ranged between 2.0 and 4.7. In 10 patients with metabolic acidosis due to severe diabetic coma the ratio ranged between 6.5 and 22. It is emphasized the importance of this simple test in the cerebrospinal fluid of neurologic patients with hydrogen ion disturbances.

REFERÊNCIAS

1. AGAR, H. & MacPHERSON, I. — The cerebrospinal fluid in alkalosis. *Lancet* 1:171, 1940.
2. AGREST, A. & ROEHR, E. E. — Relación electrolítica y ácido-básica entre sangre arterial y líquido cefalorraquídeo en trastornos de equilibrio ácido-base. *Medicina* (Buenos Aires) 23:173, 1963.
3. ARELLANO, Z. A. — El líquido cefalorraquídeo en la altura. II Reunión de las Jornadas Neuro-Psiquiátricas Panamericanas. Ed. Lumen, Lima, Perú. 2:113, 1939.
4. AUSTEN, F. K.; CARMICHAEL, M. W. & ADAMS, R. D. — Neurologic manifestations of chronic pulmonary insufficiency. *New England J. Med.* 257:579, 1957.
5. BLEICH, H. L.; BERKMAN, P. M. & SCHWARTZ, W. B. — The response of cerebrospinal fluid composition to sustained hypercapnia. *J. Clin. Invest.* 43: 11, 1964.
6. BRADLEY, R. D. & SEMPLE, S. J. G. — Comparison of certain acid-base characteristics of arterial blood, jugular venous blood and cerebrospinal fluid acid-base disturbances. *J. Physiol.* 160:381, 1962.
7. BROOKS, C. — Editor's conclusions. *In Cerebrospinal Fluid and Regulation of Ventilation*. Blackwell, Oxford, 1965.
8. BUCHSBAUM, H. W.; MARTIN, W. A.; TURINO, G. M. & ROWLAND, L. P. — Chronic alveolar hypoventilation due to muscular dystrophy. *Neurology* (Minneapolis) 18:319, 1968.
9. BUHLMANN, A.; SCHEITLIN, W. & ROSSIER, P. H. — Die Beziehungen zwischen Blut und Liquor cerebrospinalis bei Störungen des Säure-Base-Gleichgewichtes. *Schweiz. Med. Wschr.* 93:427, 1963.
10. BULGER, R. J.; SCHRIER, R. W.; AREND, W. P. & SWANSON, A. G. — Spinal fluid acidosis and the diagnosis of pulmonary encephalopathy. *New England J. Med.* 274:433, 1966.
11. CAMERON, A. J. (1933) — Cit. por Conn, H. O. e col.¹⁵.
12. CESTAN, R.; SENDRAIL, M. & LASSALE, H. — Les modifications de l'équilibre acide-base du liquide céphalorachidien dans les acidoses expérimentales. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 93:475, 1925.
13. CHIODI, H. (1957) — Cit. por SEVERINGHAUS, J. W. e col.⁵⁰.
14. COLLIP, J. B. & BACKUS, P. L. — The alkali reserve of the blood plasma, spinal fluid and lymph. *Am. J. Physiol.* 51:551, 1920.
15. CONN, H. O.; DUNN, J. P.; NEWMAN, H. A. & BELKIN, G. A. — Pulmonary emphysema simulating brain tumor. *Am. J. Med.* 22:524, 1957.
16. COOK, A. W.; BROWDER, E. J. & LYONS, H. A. — Alteration in acid-base equilibrium in craniocerebral trauma. A determinant in survival. *J. Neurosurg.* 18:366, 1961.
17. CORT, J. H. — *Electrolytes Fluid Dynamics and the Nervous System*. Academic Press, New York, 1965.
18. COWIE, J. col. (1962) — Cit. por POSNER, J. B. e col.⁴⁶.

19. DAVIES, C. E. & MACKINNON, J. — Neurological effects of oxygen in chronic cor pulmonale. *Lancet* 2:883, 1949.
20. FINKEL, N. — Síndrome de hipertensão endocraniana no enfisema pulmonar. Apresentação de um caso e revisão da literatura. *Med. Cir. Farm. (Rio de Janeiro)* 248:564, 1956.
21. FISCHER, V. S. & CHRISTIANSON, L. C. — Cerebrospinal fluid acid-base balance during a changing ventilatory state in man. *J. Appl. Physiol.* 18:712, 1963.
22. GESELL, R. & HERTZMAN, A. B. — The regulation of respiration. *Am. J. Physiol.* 78:610, 1926.
23. GORDON, E. — The importance of cerebrospinal fluid acid-base status for the treatment of unconscious patients with brain lesions. *Resumo in Acta Neurol. Scand.* 44:254, 1968.
24. GRANHOLM, L. — Electrolyte and acid-base concentrations in arterial blood and cerebrospinal fluid in experimental hydrocephalus. *Acta Neurol. Scand.* 44: 651, 1968.
25. HOUSSAY, B. A.; LEWIS, J. T.; ORIAS, O.; HUG, E.; MENÉNDEZ, E. B. & FOGLIA, V. G. — *Fisiologia Humana*. El Ateneo, Buenos Aires, 1958.
26. HUANG, C. T.; COOK, A. W. & LYONS, H. A. — Severe craniovertebral trauma and respiratory abnormalities. *Arch. Neurol. (Chicago)* 9:545, 1963.
27. HURTADO, A. & ASTE-SALAZAR, H. — Arterial blood gases and acid-base balance at sea level and at high altitude. *J. Appl. Physiol.* 1:304, 1948.
28. KAYE, N. & WESTLAKE, E. K. — Raised intracranial pressure in emphysema. *Brit. Med. J.* 1:302, 1954.
29. KILBURN, K. H. — Neurologic manifestation of respiratory failure. *Arch. Int. Med.* 116:409, 1965.
30. LEUSEN, I. R. — Chemosensitivity of respiratory center. *Am. J. Physiol.* 176: 39, 1954.
31. LEUSEN, I. R. e col. (1960) — Cit. por DAVSON, H.⁶⁴.
32. LEUSEN, I. R. — Aspects of the acid-base balance between blood and cerebrospinal fluid. *In Cerebrospinal Fluid and Regulation of Ventilation*. Blackwell, Oxford, 1965.
33. LOESCHCKE, H. H. e col. (1958) — Cit. por SCHWAB, M.⁵⁶.
34. LONGO, P. W. & REIS, J. B. — Distúrbios do equilíbrio hidrosalino em moléstias do sistema nervoso. Estudo do líquido cefalo-raqueano. *O Hospital (Rio de Janeiro)* 63:9, 1963.
35. MANFREDI, F.; MERWART, C. R.; BUCKLEY, C. E. & SIEKER, H. O. — Papilledema in chronic respiratory acidosis. Report of a case with studies on the blood-cerebrospinal fluid barrier for carbon dioxide. *Am. J. Med.* 30:175, 1961.
36. MANFREDI, F. — Acid-base relations between serum and cerebrospinal fluid in man under normal and abnormal conditions. *J. Lab. Clin. Med.* 59:1281, 1962.
37. MASON, M. F.; RESNIK Jr., H.; MINOT, A. S.; RAINER, J.; PILCHER, C. & HARRISON, T. R. — Mechanism of experimental uremia. *Arch. Int. Med.* 60: 312, 1937.
38. MERWARTH, C. R.; SIEKER, H. O. & MANFREDI, F. — Acid-base relations between blood and cerebrospinal fluid in normal subjects and in patients with respiratory insufficiency. *New England J. Med.* 265:310, 1961.
39. MITCHELL, R. A. e col. (1963) — Cit. por POSNER, J. B. e col.⁶⁶.
40. MITCHELL, R. A. — The regulation of respiration in metabolic acidosis and alkalosis. *In Cerebrospinal Fluid and the Regulation of Ventilation*. Blackwell, Oxford, 1965.
41. MITHOFER, J. C. — Increased intracranial pressure in emphysema caused by oxygen inhalation. *J.A.M.A.* 149:1116, 1952.
42. MONGE, C. — *La enfermedad de los Andes*. An. Facultad Medicina, Lima, 1928.
43. NEUSTADT, J. E.; LEVY, R. C. & SPIEGEL, I. J. — Carbon dioxide narcosis in association with muscular dystrophy. *J.A.M.A.* 187:616, 1964.
44. PAULI, H. G. (1954) — Cit. por LEUSEN, I. R.³².

45. POLAK A.; HAYNIE, G. D.; HAYS, R. M. & SCHWARTZ, W. B. — Effects of chronic hypercapnia on electrolyte and acid-base equilibrium. *Adaptation*. J. Clin. Invest. 40:1223, 1961.
46. POSNER, J. B.; SWANSON, A. G. & PLUM, F. — Acid-base balance in cerebrospinal fluid. *Arch. Neurol.* (Chicago) 12:479, 1965.
47. POSNER, J. B. & PLUM, F. — Spinal fluid pH and neurological symptoms in systemic acidosis. *New England J. Med.* 277:605, 1967.
48. PTASZEK, L. — Sur la réserve alcaline et les corps aromatiques du sang et du L.C.R. chez les chiens nephrectomisés. *C. R. Soc. Biol.* (Paris) 96:567, 1927.
49. RAHN, H. e col. (1949) — Cit. por SEVERINGHAUS, J. W. e col.⁵⁹.
50. REIS, J. B. & TRAVASSOS, F. M. — O poder ativante do líquido céfalo-raqueano sobre a alexina na reação de fixação de complemento. II — Influência da concentração do CO₂ total do líquido. *Rev. Paulista Med.* 62:304, 1963.
51. REIS, J. B.; REIS FILHO, I. & BEI, A. — Sódio e potássio no líquido céfalo-raqueano em condições normais e patológicas. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 21:7, 1963.
52. ROBERTS, K. E.; VANAMEE, P.; POPPELL — *Electrolyte Changes in Surgery*. Charles C. Thomas, Springfield (Illinois), 1958.
53. ROBIN, E. D.; WHALEY, R. D.; CRUMP, C. H.; BICKELMANN, A. G. & TRAVIS, D. M. — Acid-base relations between spinal fluid and arterial blood with special reference to control of ventilation. *J. Appl. Physiol.* 13:385, 1958.
54. ROBIN, E. D. — Abnormalities of acid-base regulation in chronic pulmonary disease, with special reference to hypercapnia and extracellular alkalosis. *New England J. Med.* 268:917, 1963.
55. SCHALTENBRAND, G. (1933-1934) — Cit. por LINKE, P. G.⁶⁵.
56. SCHWAB, M. — Das Säure-Basen-Gleichgewicht im arteriellen Blut und Liquor cerebrospinalis bei chronischer Nieren-insuffizienz. *Klin. Wschr.* 40:765, 1962.
57. SCHWAB, M. — Das Säure-Basen-Gleichgewicht im arteriellen Blut und Liquor cerebrospinalis bei Herzinsuffizienz und Cor pulmonale und seine Beeinflussung durch Carboanhydrase-Hemmung. *Klin. Wschr.* 40:1233, 1962.
58. SEVERINGHAUS, J. W.; MITCHELL, R. A.; RICHARDSON, B. W. & SINGER, M. M. — Respiratory control at high altitude suggesting active transport regulation of CSF pH. *J. Appl. Physiol.* 18:1155, 1963.
59. SEVERINGHAUS, J. W. & CARCELÉN, A. — Cerebrospinal fluid in man native to high altitude. *J. Appl. Physiol.* 19:319, 1964.
60. SEVERINGHAUS, J. W. — Electrochemical gradients for hydrogen and bicarbonate ions across the blood-CSF barrier in response to acid-base balance changes. *In The Cerebrospinal Fluid and the Regulation of Ventilation*. Blackwell, Oxford, 1965.
61. SIMPSON, T. — Papilloedema in emphysema. *Brit. Med. J.* 2:639, 1948.
62. THURZÓ, E. & KATZNELBOGEN, S. — Alkali reserve in blood and in cerebrospinal fluid in experimental acidosis. *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chicago) 33:786, 1935.
63. WESTLAKE, E. K. & KAYE, M. — Raised intracranial pressure in emphysema. *Brit. Med. J.* 1:302, 1954.
64. DAVSON, H. — *Physiology of the Cerebrospinal Fluid*. Churchill, London, 1967.
65. LINKE, P. G. — Liquorzirkulation und -dynamik. *In R. M. SCHMIDT — Der Liquor Cerebrospinalis. Volk und Gesundheit*, Berlin, 1968.