

LÍQUIDO CEFALORRAQUEANO EM ACIDENTES VASCULARES CEREBRAIS

ESTUDO DE 1500 CASOS

A. SPINA-FRANÇA *
J. A. LIVRAMENTO **
L. R. MACHADO ***
J. P. S. NOBREGA ***
L. A. BACHESCHI **

Progressos em neuroimagem a partir da tomografia computadorizada (TC) têm provocado impacto no estudo do sistema nervoso central (SNC) por introduzirem novas categorias de informação e estas se somam às anteriormente utilizadas, resultando reinterpretação de processos patológicos. É o caso das doenças cerebrovasculares (DCV), particularmente das que se instalam de forma aguda como acidentes vasculares cerebrais (AVC)^{13,31}. Para que a somatória das diversas categorias de informação seja adequada, é necessário manterem elas suas características de ordem primária, sejam estas novas ou antigas, só secundariamente estabelecendo-se correlações entre elas. Entre as categorias de informação classicamente empregadas no estudo dos AVC encontram-se as fornecidas pelo estudo do líquido cefalorraqueano (LCR), desde o início relacionadas a dados anátomo-patológicos²³. Embora adequadas, prejudicaram ao longo do tempo essas correlações as características da informação de categoria primária oferecida pelo LCR em AVC¹⁰, obrigando a que sejam estas reestabelecidas⁴.

Constitui o objeto deste estudo reavaliar as categorias de informação primária do LCR em AVC mediante a análise sistematizada dos dados de 1500 pacientes.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi estudado o LCR de 1500 pacientes com formas diversas de AVC diagnosticado clinicamente, nas 48 horas que se seguiram às manifestações iniciais, atendidos entre março-1983 e março-1986. Quando indicado, novos estudos do LCR desses pacientes foram repetidos para controle da evolução. Do total, 776 pacientes eram homens e 1358 eram brancos; a idade variou entre 2 a 92 anos (média=58,5; mediana=59). Na análise sistematizada do LCR de cada caso três conjuntos foram considerados: 1) via de colheita, pressão, aspecto e cor, citologia (número de células e perfil citomorfológico), concentração de proteínas totais, cloretos e glicose, reações imunológicas para sífilis e para cisticercose; 2) índice de cor e pigmentos do heme (bilirrubina e hemo-

Centro de Investigações em Neurologia (CIN), Departamento de Neurologia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP): *Professor Titular; ** Docente Livre; *** Assistente Doutor.

globina), atividade enzimática de transaminase glutâmico-oxalacética (TGO) e de desidrogenase láctica (DHL), perfil eletroforético das proteínas; 3) exames microbiológicos e outras investigações eventualmente indicados por um ou mais dados anteriores.

A metodologia empregada baseou-se nas técnicas preconizadas anteriormente (20,21,28,29), salientando-se que: a cor (xantocromia) foi considerada no sobrenadante obtido após centrifugação de cada amostra mediante leitura espectrofotométrica a 440nm de absorbância (DO) e expressa como índice de cor (DOx100); para índices de cor acima de 1, foram determinadas a bilirrubina e a hemoglobina (19). Os dados foram analisados em relação aos parâmetros de controle de normalidade para o total da população analisada no mesmo período (18155 casos), pelas mesmas técnicas e no mesmo laboratório. Para análises estatísticas foram utilizados testes não paramétricos.

RESULTADOS

De acordo com a presença ou ausência de hemácias e a presença ou ausência de xantocromia no LCR os AVC foram divididos em três tipos: 1) AVC com LCR incolor (1068 casos); 2) AVC com LCR xantocrômico sem hemácias (154 casos); 3) AVC com LCR xantocrômico com hemácias (278 casos). A frequência e a intensidade das alterações encontradas em cada tipo constam das tabelas 1 e 2.

COMENTÁRIOS

Sendo o LCR parte do contingente aquoso de SNC, sua composição no homem representa o meio mais adequado para conhecer aquela do líquido extracelular cerebral e, levando em conta a composição do sangue, em dado momento de tempo oferece informação quanto à capacidade funcional da barreira hêmato-encefálica (BHE)³. Na interpretação de eventos verificáveis em AVC, certos princípios têm que ser observados para garantir a qualidade da informação¹⁵. Assim, é necessário estar seguro de que a amostra seja representativa do todo: bolqueios no canal raqueano prejudicam essa representatividade quando a amostra é colhida à jusante (punção lombar); amostras colhidas da cisterna magna (punção sub-occipital) devem ser estudadas nesses casos; vantagem adicional oferecida por estas últimas é refletirem de modo mais precoce e intenso variações da composição induzidas de modo súbito pelo AVC¹². É necessário estabelecer a representatividade da pressão quanto ao dano próprio ao AVC; hipertensão pode ser registrada na vigência de alterações sistêmicas, como hipercapnêia e também no comprometimento extracraniano da drenagem venosa. Além disso, é necessário caracterizar microscopicamente a ausência de hemácias, pois quando em número inferior a 200 por mm³ podem não provocar turvação da amostra; por outro lado, frente a LCR hemorrágico, é necessário: estabelecer com segurança se a presença de hemácias decorre de AVC ou de traumatismo de punção; estabelecer com exatidão o número de hemácias para calcular o número de leucócitos e quanto de proteínas pode depender da presença de sangue (para 1000 eritrócitos, até 2 leucócitos e 2mg de proteínas são esperáveis, considerando hemograma e proteinemia normais)²⁸. Importa ainda avaliar espectrofotometricamente a cor do sobrenadante de centrifugação, pois xantocromia com índice de cor menor que 3 dificilmente é reconhecida mediante inspeção visual^{2,17}.

Certas alterações podem refletir condições sistêmicas, incidindo em qualquer dos tipos de AVC: cloretos diminuídos e/ou glicose aumentada podem refletir alterações sistêmicas provocadas pelo AVC ou induzidas por emprego intra-

LCR		Alteração estudada	AVC		
Dado	Normal		Tipo 1 (%)	Tipo 2 (%)	Tipo 3 (%)
Hemácias	Ausência	Presença	0 (n=1068)	0 (n=154)	100 (n=278)
Xantocromia	Ausência	Presença	0	100	100
Pressão (cmLCR)	5-20	Hipotensão	2,9	5,8	2,2
		Hipertensão	8,3	7,8	48,2
Leucócitos/mm ³	0-4	Hipercitose	8,6	16,9	26,3 *
Proteínas (mg/dl) cisterna magna lombar	até 30 até 40	Aumento	37,9	69,5	75,5 *
Cloretos (mg/dl)	680-750	Diminuição			
Glicose (mg/dl)	50-80	Aumento	34,8 **	43,5 **	54,0 **
Enzimas (em U.I.)					
TGO	até 10	Aumento	(n=124) 32,3	(n=59) 59,3	(n=98) 80,8
DHL	até 33	Aumento	46,8	71,2	89,9
Perfil proteico (eletroforese)	LCR				
tipo		Albumínico	(n=109) 18,3	(n=25) 8,0	(n=55) 1,8
		Misto	0	32,0	29,1
		Sérico	0	0	32,7

Tabela 1 — Distribuição (%) das alterações estudadas nos acidentes vasculares cerebrais (AVC) segundo os tipos considerados e em relação à composição normal do líquido cefalorraqueano (LCR). Legenda: n, número de casos em que o evento foi estudado; pressão em decibito lateral; U.I., unidades internacionais; (*), acima do limite esperado para o número de hemácias na amostra; (**), eventos considerados em conjunto (diminuição de cloretos e/ou aumento de glicose).

Alteração do LCR	AVC tipo 1 (%)	AVC tipo 2 (%)	AVC tipo 3 (%)
Hipertensão (cm LCR)			
≤ 40	89	92	71
> 40	11	8	29
Qr < 3	1	8	28
Hiperцитose (leucócitos/mm³)			
ligeira (4-10)	58	39	15
discreta (10-50)	42	38	34
moderada (50-200)	0	15	28
nítida (200-500)	0	4	15
intensa (> 500)	0	4	8
Proteínas (mg/dl): aumento			
ligeiro (CM 30-40; L 40-50)	61	29	9
discreto (CM 40-50; L 50-60)	23	20	7
moderado (CM 50-200; L 60-200)	16	51	40
nítido (200-500)	0	0	15
intenso (> 500)	0	0	29
Enzimas: aumento			
TGO até LSS	97	85	66
> LSS	3	15	34
DHL até LSS	100	95	76
> LSS	0	5	24
Xantocromia (índice de cor)			
ligeira (até 3)		60	10
discreta (3-10)		38	28
moderada (10-50)		2	46
nítida (> 50)		0	16
H/B ≥ 0,5		8	30
Hemorragia (hemácias/mm³)			
(até 500)			15,8
(500-5000)			16,6
(5000-20000)			13,0
(20000-50000)			15,8
(50000-200000)			17,2
(> 200000)			21,6

Tabela 2 — Intensidade das alterações do LCR nos tipos de AVC. *Legenda: Qr, quociente raqueano (pressão final × volume após o qual foi medida/pressão inicial; valores normais, 3 a 7); CM, cisterna magna; L, lombar; H/B relação hemoglobina/bilirrubina; LSS, limite superior da normalidade no soro.*

venoso de solutos para corrigir alterações hidroeletrólíticas; glicose aumentada pode também resultar de hiperglicemia, e a maior ocorrência de CVD em diabéticos é fato bem conhecido; cloretos diminuídos raramente dependem de causas locais, como para corrigir alteração osmolar provocada por aumento nítido ou intenso da concentração proteica do LCR; o evento cloretos diminuídos e/ou glicose aumentada incidiu nos três tipos de AVC considerados e

foi progressivamente mais comum do tipo 1 ao tipo 3; ele é expressivo na interpretação de determinados eventos registrados isoladamente no LCR em AVC, como alterações de pO_2 , pCO_2 , reserva alcalina e capacidade tampão, entre outros^{4,5}. Barreira hêmato-encefálica funcionalmente comprometida é avaliada pelos dados quanto ao proteinograma^{16,30}, por exemplo; perfis tipo albumínico, misto e sérico representam sucessão tanto mais expressiva quanto mais evidente o comprometimento da BHE; perfis séricos refletem falência da BHE e sua observação é frequente no AVC hemorrágico, no qual a presença de hemácias por si só já é indicativa dessa falência; há correlação nos três tipos de AVC entre a concentração proteica total e a seqüência dos perfis patológicos citados e, por outro lado, perfis normais (tipo LCR) podem ocorrer ainda quando o dano da BHE é pequeno ou localizado^{15,29}. TGO e DHL com atividade aumentada pode resultar do comprometimento da BHE, pois em condições normais a atividade dessas enzimas é maior no sangue que no LCR; aumentos acima do limite superior da normalidade para o sangue são mais expressivos quanto à interpretação relacionada ao dano do parênquima do SNC provocado pelo AVC, como classicamente é aceito^{1,36} e observado também na presente casuística: foram mais frequentes e intensos do AVC tipo 1 ao AVC tipo 3, tendo sido o aumento de DHL mais comum; ainda, o aumento da atividade de cada uma dessas enzimas guardou correlação positiva com a intensidade do aumento da concentração proteica e com a intensidade da xantocromia, enquanto só o de DHL guardou correlação ao número de hemácias. Esses dados mostram que se relacionam ao dano do parênquima do SNC, embora não seja possível excluir o papel que comprometimento da BHE desempenhe respondendo em parte pelo evento. Isoenzimas encontrados no SNC e enzimas próprias a ele poderiam servir de índice mais adequado para caracterizar o dano provocado pelo AVC no SNC, desde que verificável durante a fase de evolução desse dano^{6,8,34}. Considerações semelhantes podem ser adotadas quanto a outros componentes do LCR, cujas concentrações se alteram em AVC^{11,12,14,16,24,26,35}.

Categorias diversas de informação quanto ao AVC fornecem outros dados. Hipotensão foi observada nos três tipos de AVC, não se correlacionando a qualquer deles ou à idade dos pacientes, embora na senectude haja tendência de reduzir-se a pressão do LCR²⁵: para o total dos pacientes foi significativa a diferença, pois pressão até 6cmLCR ocorreu com mais freqüência naqueles com idade superior a 50 anos (77,7%). Hipertensão ocorreu nos três tipos de AVC, embora significativamente mais freqüente no tipo 3; neste foi também mais comum encontrar hipertensão acima de 40cmLCR bem como diminuição da relação entre a pressão inicial e a final (quociente raqueano), sendo significativa a diferença em relação aos dois outros tipos e tendo guardado correlação à intensidade da hemorragia; o deslocamento de estruturas do SNC provocado pelo aumento de massa intracraniana, súbito em AVC, aumenta o risco de herniações e esse risco se amplia quando da colheita de LCR, especialmente quando precoce na evolução e feita por via lombar^{7,9,18}. Xantocromia, considerada presente quando o índice de cor foi maior que 1, era predominantemente ligeira ou discreta no AVC tipo 2 e, moderada ou nítida no AVC tipo 3; correlação significativa ocorreu entre a intensidade da xantocromia e a concentração proteica, bem como com a intensidade da hemorragia; bilirrubina e hemoglobina

apresentaram comportamento semelhante; dada a interferência de outros pigmentos derivados do heme, especialmente da meta-hemoglobina nos resultados obtidos pelo método adotado, foi mais valorizada a relação hemoglobina/bilirrubina que as respectivas concentrações: relações acima de 0,5 são comumente encontradas na vigência de hemorragia ou de coagulação de sangue (como em leucatomias); visualmente, sobrenadantes eritrocromicos ou acastanhados acompanham-se de aumentos intencos dessa relação; relações acima de 0,5 ocorreram em frequência significativamente maior nos AVC tipo 3 que nos tipo 2. Proteínas totais em concentração aumentada foram o evento mais comumente observado, incidindo em frequência progressivamente maior do AVC tipo 1 ao 3; aumentos ligeiros e discretos predominaram no tipo 1 e discretos e moderados, nos dois outros. Hiperцитose foi menos comum e sua ocorrência também foi progressivamente maior do AVC tipo 1 ao 3; no tipo 1 o aumento foi ligeiro ou discreto e no tipo 2 aumentos dessa intensidade predominaram; aumentos discretos e moderados predominaram no AVC tipo 3. Componentes do parênquima danificado pelo AVC, como glicoproteínas, podem desencadear reação inflamatória responsável pela pleocitose, da mesma forma que hemácias e pigmentos do heme²⁹; essa reação local costuma ter caráter transitório e sua intensidade é variável, caracterizando-se por expressiva participação de polinucleares neutrófilos²⁷, apesar disso, participação destas células a partir de 30% no perfil citomorfológico já constitui indicação para exame microbiológico; deste pode resultar, por vezes, a identificação do agente responsável por processos bacterianos que induziram fenômenos embólicos no SNC, produzindo AVC e, secundariamente, leptomeningite; bactérias foram isoladas em dois casos de AVC tipo 1 e em três do tipo 2, em todos relacionáveis a processo infeccioso que poderia ter desencadeado fenômeno tromboembólico responsável pela DCV. Sífilis com causa de endarterite foi comprovada em um desses casos de AVC tipo 2, pela positividade de reações imunológicas para sífilis no LCR. Cisticercose não foi reconhecida imunologicamente em qualquer um dos casos.

Perfis citomorfológicos classe I (linfócitos e reticulomonócitos) só ocorreram em AVC tipo 1; em parte dos casos desse grupo, mesmo entre casos com número de células normal, bem como nos demais casos dos AVC tipo 2 e 3, os perfis eram classe II; macrófagos foram as células que mais comumente se associaram a linfócitos e reticulomonócitos para constituir perfil classe II nos AVC tipo 1 e 2, seguindo-se polinucleares neutrófilos, embora estes fossem mais comumente encontrados em AVC tipo 2; no tipo 3, estes leucócitos representaram uma constante e sua participação no perfil foi tanto maior quanto mais intensa a hemorragia; plasmócitos, eosinófilos e basófilos representaram achados eventuais; obviamente presença de células atípicas ao LCR, ao aventarem a possibilidade de serem neoplásicas (perfis classe III, IV ou V) foi suficiente para desconsiderar o caso como tendo DCV²¹.

Evolução da hemorragia foi acompanhada em 42 casos de AVC tipo 3; após os 7 primeiros dias, a redução do número hemácias foi igual ou superior a 80%, à segunda semana foi superior a 90% e, decorrido um mês, não havia mais hemácias; a xantocromia (índice de cor) reduziu-se durante o primeiro mês, persistindo em níveis baixos até cerca de dois meses após o AVC; a bilirrubina comportou-se de modo semelhante, enquanto a hemoglobina tendia a aumentar

na primeira semana e a desaparecer após um mês; TGO e DHL em atividade aumentada persistiram nas duas primeiras semanas, embora a de DHL tenda a reduzir-se já após uma semana; proteínas e leucócitos tenderam a decrescer a partir da primeira semana, embora discreto aumento da concentração proteica e citomorfologia classe II pudessem persistir; foi significativa a correlação entre o comportamento da xantocromia, bilirrubina, hemoglobina e número de hemácias. Esses dados confirmam observações experimentais após introdução do sangue do animal no espaço subaracnóideo²² e, ao mesmo tempo, contribuem com novos aspectos para observações feitas em seres humanos^{32,33}.

Tomando, portanto, em consideração as categorias básicas de informação fornecidas pelo LCR — presença ou ausência de xantocromia e presença ou ausência de hemácias — é possível considerar os três tipos de AVC: AVC LCR tipo 1, no qual o LCR é límpido e incolor; o AVC LCR tipo 2, no qual o LCR é xantocrômico e não apresenta hemácias; o AVC LCR tipo 3, no qual o LCR apresenta hemácias e tem xantocromia no sobrenadante de centrifugação. AVC LCR tipo 1 foi o mais frequente entre os 1500 casos (71,2%); neste tipo não foram encontradas alterações dos demais eventos investigados em 37% dos casos; outros 13,8% dos casos só apresentavam alterações passíveis de relacionar a distúrbios sistêmicos (cloretos diminuídos e/ou glicose aumentada); assim, cerca da metade dos AVC deste tipo (50,8%) que, por sua vez representam ao redor de um terço (36%) do total da população estudada, não apresentava alterações do LCR diretamente dependentes do AVC. Nos demais casos de AVC tipo 1 e nos de tipo 2 e 3 havia alterações em frequência e intensidade progressivamente maiores do tipo 1 ao 3.

Da análise feita, pode-se considerar que distribui-se a informação do LCR em AVC segundo três tipos básicos; as alterações encontradas em cada um desses tipos podem resultar de condições sistêmicas, de comprometimento da BHE e do dano do parênquima do SNC; em sua intensidade e frequência, as alterações são progressivamente maiores do tipo 1 ao tipo 3 e em grande parte correlacionam-se entre si. Essas categorias de informação fornecidas pelo LCR podem ser associadas a outras, obtidas mediante métodos de natureza diversa, como os de neuroimagem, no estudo das CVD, particularmente nos AVC. Por outro lado, os dados do LCR devem ser levantados após investigações não invasivas, como a TC, para evitar eventos adversos, como quando do AVC resulte hipertensão intracraniana quer por efeito de massa, quer por desbalanço de estruturas.

RESUMO

Para avaliar a informação que pode ser obtida mediante o estudo do líquido cefalorraqueano (LCR) em acidentes vasculares cerebrais (AVC) foram analisados os dados de 1500 casos. Três tipos fundamentais de AVC podem ser considerados do ponto de vista do LCR: AVC LCR tipo 1, sem hemácias e sem xantocromia (incolor); AVC LCR tipo 2, sem hemácias e com xantocromia; AVC LCR tipo 3, com hemácias e com xantocromia. Os dados quanto a cada grupo são discutidos bem como suas correlações. O papel de alterações metabólicas sistêmicas, da barreira hêmato-encefálica e do comprometimento do parênquima do sistema nervoso central são discutidos na interpretação dos

achados. Considerações finais são feitas quanto à utilidade do estudo do LCR em AVC frente a avanços em outras técnicas de investigação, como as de neuroimagem.

SUMMARY

Cerebrospinal fluid in acute stroke: a study based upon 1500 cases.

In order to evaluate information on acute stroke through the study of cerebrospinal fluid (CSF) data em 1500 patients were analysed in the first 48 hours following stroke. Cases were distributed in three groups according to CSF basic findings: type 1, CSF without erythrocytes and without xanthochromy; type 2, CSF without erythrocytes and with xanthochromy; tipe 3, CSF with erythrocytes and with xanthochromy. Data on each type are discussed as well as correlation findings. Systemic metabolic disturbances, blood-brain barrier impairment and central nervous system lesions are discussed as to the role they have in CSF changes observed in stroke. Indication of CSF exam in stroke is reviewed taking into account progress in neuroimaging techniques.

REFERÊNCIAS

1. BANIK, N.L. & HOGAN, E.L. — Cerebrospinal fluid enzymes in neurological disease. In H. Wood (ed.): *Neurobiology of Cerebrospinal Fluid* 2. Plenum Press, New York, 1983, pg. 205.
2. BARROWS, L.J.; HUNTER, F.T. & BANKER, B.Q. — The nature and clinical significance of pigments in the cerebrospinal fluid. *Brain* 78:59, 1955.
3. BRADBURY, M. — *The Concept of a Blood-Brain Barrier*. John Wiley and Sons, Chichester, 1979.
4. BRITTON, M.; HULTMAN, E.; MURRAY, V. & SJOHOLM, H. — The diagnostic accuracy of CSF analyses in stroke. *Acta med. scand.* 214:3, 1983.
5. BUSSE, O. & HOFFMAN, O. — CSF lactate and CT findings in middle cerebral artery infarction: a comparative study. *Stroke* 14:960, 1983.
6. CHANDLER, W.L.; CLAYSON, K.J.; LONGSTRETH Jr., W.T. & FINE, J.S. — Creatine kinase isoenzymes in human cerebrospinal fluid and brain. *Clin. Chem.* 30:1804, 1984.
7. DOCZI, T.; NEMESSANYI, Z.; SZVEGARY, Z. & HUSZKA, E. — Disturbance of cerebrospinal fluid circulation during the acute stage of subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 12:435, 1983.
8. DONNAN, G.A.; ZAPP, P.; DOYLE, A.E. & BLADIN, P.F. — CSF enzymes in lacunar and cortical stroke. *Stroke* 14:266, 1983.
9. DUFFY, G.P. — Lumbar puncture in spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Brit. med. J.* 285:1163, 1982.
10. FISHMAN, R.A. — *Cerebrospinal Fluid in Diseases of the Nervous System*. W.B. Saunders, Philadelphia, 1980.
11. FURUI, T.; SATOH, K.; ASANO, Y.; SHIMOSAWA, S.; HASUO, M. & YAKSH, T.L. — Increase of beta-endorphin levels in cerebrospinal fluid but not in plasma in patients with cerebral infarction. *J. Neurosurg.* 61:748, 1984.
12. GAETANI, R.; BAENA, R.R.; SILVANI, V.; RAINOLDI, F. & PAOLETTI, P. — Prostacyclin and vasospasm in subarachnoid hemorrhage from ruptured intracranial aneurysm. *Acta neurol. scand.* 73:33, 1986.
13. HACHINSKI, V. & NORRIS, J.W. — *The Acute Stroke*. F.A. Davis, Philadelphia, 1985.
14. HALLGREN, R.; NIKLASSON, F.; TERENT, A.; AKERBLUM, A. & WIDERLOV, E. — Oxypurines in cerebrospinal fluid as indices of disturbed brain metabolism: a clinical study of ischemic brain diseases. *Stroke* 14:382, 1983.

15. HORNIG, C.R.; BUSSE, O.; DORNDORF, W. & KAPS, M. — Changes in CSF blood-brain barrier parameters in ischaemic cerebral infarction. *J. Neurol.* 11:229, 1983.
16. ITOH, Y.; ENEMOTO, H.; TAKAGI, K.; OBAYASHI, T. & KAWAI, T. — Human alpha-1 microglobulin levels in neurological disorders. *Eur. Neurol.* 22:1, 1983.
17. KJELLIN, K.G. — Xanthochromic compounds in cerebrospinal fluid: quantitative spectrophotometry and electromigration. In J.H. Wood (ed.): *Neurobiology of Cerebrospinal Fluid 2*. Plenum Press, New York, 1983, pg. 559.
18. KOSTELJANETZ, M. — CSF dynamics in patients with subarachnoid and/or intraventricular hemorrhage. *J. Neurosurg.* 60:940, 1984.
19. KRONHOLM, V. & LINTRUP, J. — Spectrophotometric investigation of the cerebrospinal fluid in the near ultraviolet region: a possible diagnostic aid in diseases of the central nervous system. *Acta psychiat. neurol. scand.* 35:314, 1960.
20. LANGE, O. — O Líquido Cefalo-Raquidiano em Clínica. Melhoramentos (Weizflog Irmãos Inc.), São Paulo, 1938.
21. MACHADO, L.R.; LIVRAMENTO, J.A.; TABARES-OLIVES, A.; CLEMENTE, H.A.M. & SPINA-FRANÇA, A. — Dinâmica de sinalização citomorfológica do líquido cefalorraqueano. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 37:1, 1979.
22. MARLET, J.M. — Índices para estimar o tempo transcorrido entre o surto hemorrágico subaracnóideo e a colheita de líquido cefalorraqueano. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 31:290, 1973.
23. MERRITT, H.H. & FREMONT-SMITH, F. — *The Cerebrospinal Fluid*. Saunders, Philadelphia, 1937.
24. SAGE, J.I.; van UITERT, R.L. & DUFFY, T.E. — Early changes in blood brain barrier permeability to small molecules after transient cerebral ischemia. *Stroke* 15:46, 1984.
25. SHENKIN, H.A. & FINNESON, B.E. — Clinical significance of low cerebral spinal fluid pressure. *Neurology* 8:157, 1958.
26. SHIGENO, T. — Norepinephrine in cerebrospinal fluid of patients with cerebral vasospasm. *J. Neurosurg.* 56:344, 1982.
27. SMITH, B.F. & MATZ, R. — Cerebrospinal fluid pleocytosis following hemorrhagic cerebral infarction. *Amer. J. Med.* 286:37, 1983.
28. SPINA-FRANÇA, A. — Líquido cefalorraqueano. In A. Tolosa & H.M. Canelas (eds.): *Propedêutica Neurológica*. Ed. 2. Prociencx, São Paulo, 1971, pg. 443.
29. SPINA-FRANÇA, A. — Peculiaridades imunológicas do sistema nervoso central. In R. Melaragno Filho & C.K. Naspitz (eds.): *Neuroimunologia*. Sarvier, São Paulo, 1982, pg. 67.
30. STRAND, T.; ALLING, C.; KARLSSON, I. & WINBLAD, B. — Brain and plasma proteins in spinal fluid as markers for brain damage and severity of stroke. *Stroke* 15:138, 1984.
31. TOOLE, J.F. — *Cerebrovascular Disorders*. Ed. 3. Raven Press, New York, 1984.
32. TOURTELLOTTE, W.W.; METZ, L.N.; BRYAN, E.R. & DeJONG, R.N. — Spontaneous subarachnoid hemorrhage: factors affecting the rate or clearing of the cerebrospinal fluid. *Neurology* 14:301, 1964.
33. TOURTELLOTTE, W.W.; SOMERS, J.P.; PARKER, J.A.; ITABASHI, H.H. & DeJONG, R.N. — A study on traumatic lumbar punctures. *Neurology* 8:129, 1958.
34. VIALLARD, J.L.; GAULME, J.; DALENS, B. & DASTUGUE, B. — Cerebrospinal fluid enzymology: creatine kinase, lactate dehydrogenase activity and isozyme pattern as a brain damage index. *Clin. chim. Acta* 89:405, 1978.
35. WIKKELSO, C.; FAHRENKRUG, J.; BLOOMSTRAND, C. & JOHANSSON, B.B. — Dementia of different etiologies: vasoactive intestinal polypeptide in CSF. *Neurology* 35:592, 1985.
36. WOLINTZ, A.H.; JACOBS, L.D.; CHRISTOFF, N.; SOLOMON, M. & SHERNIK, N. — Serum and cerebrospinal fluid enzyme in cerebrovascular disease: creatine phosphokinase, aldolase, and lactic dehydrogenase. *Arch. Neurol.* 20:54, 1969.