

HEMOMETABOLISMO CEREBRAL

VARIAÇÕES NA FASE AGUDA DO COMA TRAUMÁTICO

ANTONIO L. E. FALCÃO¹, SEBASTIÃO ARAÚJO¹, DESANKA DRAGOSAVAC¹, RENATO G. G. TERZI², ROSANA A. S. THIESEN³, ELIANE A. CINTRA⁴, LUIZ A. C. SARDINHA⁵, ANTÔNIO CAPONE NETO⁶, VENÂNCIO P. DANTAS FILHO⁷, ELIZABETH M. A. B. QUAGLIATO⁸

RESUMO - *Objetivo:* avaliar as interrelações entre as alterações hemometabólicas cerebrais e sistêmicas em pacientes com traumatismo cranioencefálico (TCE) grave submetidos a um protocolo terapêutico padronizado. *Desenho:* estudo prospectivo, intervencionista em pacientes com coma traumático. *Local:* uma UTI geral em hospital universitário. *Pacientes e métodos:* vinte e sete pacientes (21M e 6F), idade 14-58 anos, com TCE grave, com três a oito pontos na escala de coma de Glasgow, foram avaliados prospectivamente segundo um protocolo cumulativo padronizado para tratamento da hipertensão intracraniana aguda, o qual incluía medidas rotineiras da pressão intracraniana (PIC) e da extração cerebral de oxigênio (ECO₂). Foram analisadas as interrelações hemometabólicas envolvendo: pressão arterial média (PAM), PIC, pressão parcial de gás carbônico arterial (PaCO₂), ECO₂, pressão de perfusão cerebral (PPC) e extração sistêmica de oxigênio (ESO₂). *Intervenções:* apenas as padronizadas no protocolo terapêutico. *Resultados:* não houve correlação entre a ECO₂ e a PPC ($r = -0,07$; $p = 0,41$). Houve correlação inversa entre a PaCO₂ e a ECO₂ ($r = -0,24$; $p = 0,005$) e direta entre a ESO₂ e a ECO₂ ($r = 0,24$; $p = 0,01$). A mortalidade geral dos pacientes foi de 25,9% (7/27). *Conclusão:* 1) a PPC não se correlaciona com a ECO₂ em quaisquer níveis de PIC; 2) a ECO₂ está estreitamente relacionada aos diferentes níveis de PaCO₂; e 3) durante a hiperventilação otimizada existe um acoplamento entre a ECO₂ e a ESO₂.

PALAVRAS-CHAVE: traumatismo cranioencefálico; extração cerebral de oxigênio; pressão intracraniana; pressão de perfusão cerebral; fluxo sanguíneo cerebral.

Cerebral hemometabolism: variability in the acute phase of traumatic coma

ABSTRACT - *Objective:* to evaluate the interrelationships between cerebral and systemic hemometabolic alterations in patients with severe traumatic brain injury managed according to a standardized therapeutic protocol. *Design:* prospective, interventional study in patients with traumatic coma. *Setting:* a general Intensive Care Unit in a teaching hospital. *Patients and methods:* twenty-seven patients (21M e 6F), aging 14-58 years, with severe acute brain trauma, presenting with three to eight points on the Glasgow Coma Scale, were prospectively evaluated according to a cumulative protocol for the management of acute intracranial hypertension, where intracranial pressure (ICP) and cerebral extraction of oxygen (CEO₂) were routinely measured. Hemometabolic interrelationships involving mean arterial pressure (MAP), ICP, arterial carbon dioxide tension (PaCO₂), CEO₂, cerebral perfusion pressure (CPP) and systemic extraction of oxygen (SEO₂) were analyzed. *Interventions:* routine therapeutic procedures. *Results:* no correlation was found between CEO₂ and CPP ($r = -0,07$; $p = 0,41$). There was a significant negative correlation between PaCO₂ and CEO₂ ($r = -0,24$; $p = 0,005$) and a positive correlation between SEO₂ and CEO₂ ($r = 0,24$; $p = 0,01$). The mortality rate in this group of patients was 25.9% (7/27).

Unidade de Terapia Intensiva (UTI) - Hospital das Clínicas (HC) - Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP); ¹Professor Assistente Doutor, Departamento de Cirurgia, Faculdade de Ciências Médicas FCM - UNICAMP; ²Professor Adjunto, Departamento de Cirurgia, FCM - UNICAMP; ³Fisioterapeuta, - UTI, HC - UNICAMP; ⁴Enfermeira, UTI, HC - UNICAMP; ⁵Médico Assistente - UTI, HC - UNICAMP; ⁶Professor Assistente Doutor, Instituto do Coração (INCOR), - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP); ⁷Professor Assistente Doutor, Departamento de Neurologia, FCM - UNICAMP. Aceite: 28-junho-2000.

Dr. Antônio Luís Eiras Falcão - Rua José Pugliesi Filho 265 Casa 2 - 13083-801 Campinas, SP - Brasil.
E-mail: aefalcao@hotmail.com

Conclusion: 1) CPP and CEO_2 are unrelated; 2) CEO_2 and $PaCO_2$ are closely related; 3) during optimized hyperventilation, CEO_2 and SEO_2 are coupled.

KEY WORDS: traumatic brain injury; cerebral extraction of oxygen; intracranial pressure; cerebral perfusion pressure; cerebral blood flow.

Como parte do tratamento intensivo de pacientes com traumatismo craniocéfálico (TCE) grave, na fase aguda, temos hoje nos preocupado não somente com os valores da pressão intracraniana (PIC) e hemodinâmica sistêmica^{1,2}, mas também como está, por exemplo, o consumo de oxigênio, de glicose, produção de lactato ou como o tratamento pode interferir neste aspecto. Para o controle da PIC têm surgido orientações terapêuticas em que se aplicam altos valores de pressão de perfusão cerebral (PPC)³ ou a hiperventilação controlada com a extração cerebral de oxigênio (ECO_2)⁴. Ao final, os alvos terapêuticos têm como objetivo principal manter uma boa oxigenação tecidual e, portanto, temos que avaliar os métodos de que dispomos para julgar a inclusão de novos recursos.

O presente estudo teve como objetivo examinar a inter-relação entre alterações da ECO_2 , da pressão parcial de gás carbônico arterial ($PaCO_2$), da PPC e da extração sistêmica de oxigênio (ESO_2) em pacientes com TCE grave submetidos a um protocolo terapêutico padronizado onde se incluiu a mensuração rotineira dessas variáveis.

MÉTODO

Vinte e sete pacientes com TCE grave, sendo 21 do sexo masculino e seis do sexo feminino, com idade variando entre 14 e 58 anos, admitidos na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UTI-HC-UNICAMP) nos anos de 1995 e 1996, foram estudados. Cada paciente foi classificado de acordo com a Escala de Coma de Glasgow (ECG)⁵ obtida na admissão. Todos os pacientes apresentavam ECG menor ou igual a 8. A tomografia computadorizada de cabeça foi realizada na admissão e repetida de acordo com a evolução.

Após reanimação, investigação e avaliação neurocirúrgica, os pacientes foram tratados de acordo com protocolo que incluía sedação hipno-analgésica, ventilação mecânica, medida contínua da PIC, avaliação intermitente da ECO_2 (saturação da oxi-hemoglobina arterial menos saturação da oxihemoglobina do sangue colhido de um cateter posicionado em bulbo da veia jugular interna) e da ESO_2 (saturação da oxi-hemoglobina arterial menos a saturação da oxi-hemoglobina de amostra sanguínea colhida de um cateter posicionado em veia cava superior), e avaliação contínua da PPC [a diferença entre a pressão arterial média (PAM) e a PIC]. As posições adequadas dos cateteres de bulbo venoso jugular e de veia cava superior (cateter venoso central) foram certificadas através de controle radiológico.

Foram analisados simultaneamente e de modo intermitente parâmetros metabólicos, como: $PaCO_2$, pH arterial, saturação da oxi-hemoglobina, pressão parcial de oxigênio arterial (PaO_2), conteúdos de oxigênio do sangue arterial, do sangue da veia cava superior e do sangue venoso do bulbo da veia jugular interna, a ESO_2 e a ECO_2 . Parâmetros hemodinâmicos, tais como a pressão venosa central (PVC), PAM, PIC e PPC, também foram avaliados simultaneamente. A monitorização hemodinâmica invasiva com o cateter de Swan-Ganz não foi instituída em nenhum dos pacientes, uma vez que não faz parte do protocolo de manuseio do TCE em nosso serviço, e, especificamente nestes casos relatados, não houve indicação clínica para tal.

Estas medidas ou cálculos foram obtidos à beira do leito pela equipe médica, de enfermagem e de fisioterapia todas as vezes que ocorressem alterações nas condições hemodinâmicas ou metabólicas dos pacientes. Quando a PIC era menor que 20mmHg, o tratamento era cabeceira elevada a trinta graus, sedação hipno-analgésica com midazolam associado a fentanil (75 mg de midazolam e 0,5mg de fentanil diluídos em soro glicosado a 5% - 250 ml) em doses que variaram de acordo com a evolução e resposta clínica do paciente, hiperventilação otimizada mantendo a ECO_2 entre 24% e 42% e evitando saturação venosa jugular menor que 55% e manutenção da PPC acima de 60 mmHg. Quando a PIC era maior que 20 mmHg, o tratamento era: cabeceira elevada a trinta graus, aprofundamento da sedação hipno-analgésica com base na resposta clínica do paciente, hiperventilação otimizada mantendo a ECO_2 entre 24% e 42%, e manitol a 20%, 0,5g/kg de peso, em infusão intravenosa rápida. Quando as medidas anteriores não surtiam efeito para normalizar a PIC abaixo de 20 mmHg, os pacientes eram sedados com tiopental sódico (1 a 2 mg/kg/hora). Em situações de hipertensão intracraniana refratária a todas as medidas citadas anteriormente, craniotomia descompressiva era considerada. Em todos os pacientes procurou-se manter a PPC acima de 60mmHg.

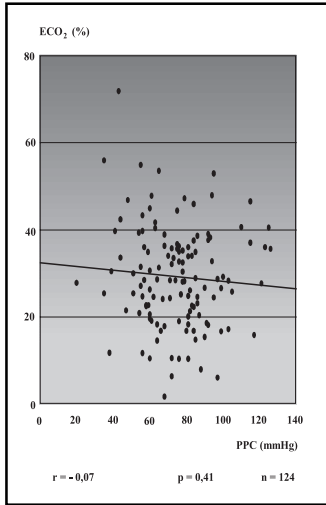


Fig 1. Correlação entre a ECO_2 e a PPC na fase aguda do coma traumático. ECO_2 , extração cerebral de oxigênio; PPC, pressão de perfusão cerebral; r, coeficiente de correlação de Pearson; n, número de vezes em que os parâmetros correlacionados foram obtidos simultaneamente em 27 pacientes.

Este foi um estudo prospectivo, intervencionista em pacientes com TCE grave. Os pacientes não foram submetidos a nenhum outro procedimento que não os constantes no protocolo clínico de manuseio do TCE grave padronizado na UTI-HC-UNICAMP.

Análise estatística: além dos resultados percentuais da população estudada, foram analisadas as correlações entre a $PaCO_2$ e a ECO_2 , entre a ECO_2 e a ESO_2 , e entre a PPC e a ECO_2 . O coeficiente de correlação de Pearson foi utilizado para esta análise. Um valor probabilístico (p) menor que 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

RESULTADOS

A distribuição dos pacientes por faixa etária foi: oito pacientes entre 14 e 20 anos (29,6%); 18 entre 21 a 40 anos (66,6%) e um paciente com 58 anos. Dos sete pacientes que faleceram, a pontuação na ECG estava entre 3 e 4 pontos em cinco deles e 6 pontos nos outros dois. As causas encontradas foram: quedas (11,1%), acidentes automobilísticos (18,5%), atropelamentos (37%) e acidentes motociclísticos (33,3%). Em relação aos achados tomográficos, as lesões focais ocorreram em 51,8% dos casos. A taxa de mortalidade foi de 25,9% (7/27 pacientes).

Observamos que não houve correlação entre a ECO_2 e a PPC ($r = -0,07$; $p = 0,41$) (Fig 1), mas houve uma correlação inversa entre a $PaCO_2$ e a ECO_2 ($r = -0,24$; $p = 0,005$) (Fig 2) e uma correlação direta entre a ESO_2 e a ECO_2 ($r = 0,24$; $p = 0,01$) (Fig 3).

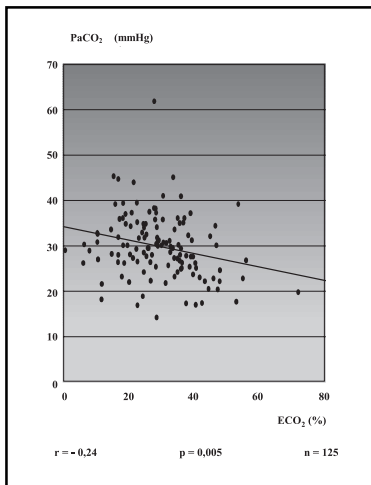


Fig 2. Correlação entre a $PaCO_2$ e a ECO_2 na fase aguda do coma traumático. $PaCO_2$, pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial; ECO_2 , extração cerebral de oxigênio; r, coeficiente de correlação de Pearson; n, número de vezes em que os parâmetros correlacionados foram obtidos simultaneamente em 27 pacientes.

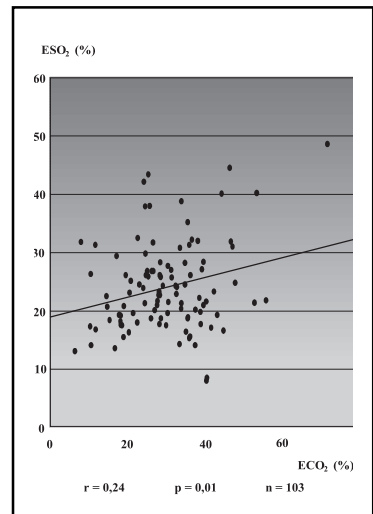


Fig 3. Correlação entre a ECO_2 e a ESO_2 na fase aguda do coma traumático. ECO_2 , extração cerebral de oxigênio; ESO_2 , extração sistêmica de oxigênio; r, coeficiente de correlação de Pearson; n, número de vezes em que os parâmetros correlacionados foram obtidos simultaneamente em 27 pacientes.

DISCUSSÃO

Pressão de perfusão cerebral

Analisando a correlação entre a PPC e ECO_2 (Fig 1), notamos que para qualquer valor de PPC - mesmo os valores que estiveram espontaneamente acima de 100 mmHg - não houve correlação com a ECO_2 . Como a ECO_2 nos fornece indiretamente a relação entre o fluxo sanguíneo cerebral (FSC) e o consumo cerebral de O_2 , o fato de não haver correlação entre a PPC e ECO_2 significa que o FSC foi independente da PPC, o que entra em discordância com os postulados de Rosner & Daughton³, e corrobora os achados de Cruz e col.⁶. Chan e col.⁷, estudando pacientes com TCE grave, também não observaram benefício fisiológico no aumento da PPC.

Alguns autores defendem a idéia de manter a PAM elevada com o intuito de elevar a PPC (inclusive utilizando drogas vasoativas). Esta técnica provocaria um efeito vasoconstrictor cerebral, diminuindo o volume sanguíneo cerebral e, conseqüentemente, os valores da PIC³. Esta especulação fisiopatológica foi recentemente refutada por Cruz e col.⁶, já que não se encontrou correlação entre a PPC normal ou alta e o FSC ou parâmetros do metabolismo cerebral de oxigênio. Em nossos resultados, o fato de não haver correlação entre a PPC e a ECO_2 denota que o FSC foi independente da PPC.

Ao analisarmos a fórmula do FSC ($FSC = PPC/RVC$, onde RVC é a resistência vascular cerebral em mmHg/ml/100g/min), esperávamos que o aumento da PPC acarretasse em aumento do FSC ou diminuição da ECO_2 , e tal fato não ocorreu. Para explicar este resultado, reportamo-nos ao trabalho de Cruz e col.⁶, um estudo pioneiro sobre a correlação entre FSC, RVC e metabolismo cerebral de oxigênio, no qual observou-se que a PPC, ao variar espontaneamente entre 60 e 130 mmHg, não se associou a mudanças no FSC. Portanto, não se constatou através deste trabalho as propostas “cascata vasoconstrictora” ou “cascata vasodilatadora” especuladas por Rosner & Daughton³. Por essa razão, até a presente data, nós evitamos que a PPC esteja abaixo de 60mmHg, e não induzimos aumentos da PAM por meios farmacológicos para alcançar altos valores da PPC com a intenção de controlar a hipertensão intracraniana.

Hiperventilação otimizada versus indiscriminada

Em nossos resultados, observamos uma correlação negativa entre a $PaCO_2$ e a ECO_2 , (Fig 2). Estes achados podem ser explicados com base em dados de literatura em que se estudou o FSC e a RVC. A queda da $PaCO_2$ causa aumento da RVC e, de modo inverso, diminuição significativa do FSC, com concomitante aumento da ECO_2 ⁶. Pode-se assim inferir, com o uso da ECO_2 , se o FSC está normal, baixo ou elevado em relação à necessidade metabólica de oxigênio para aquele momento da evolução do paciente com TCE agudo.

Podemos observar que temos diferentes valores da $PaCO_2$, a qual não tem, portanto, valores estáticos. O valor ideal do nível de $PaCO_2$ é, portanto, dinâmico, dependente da PIC e da ECO_2 .

Na fase aguda do TCE grave, hiperfluxo absoluto ou relativo pode ocorrer (“perfusão de luxo”), isto é, o FSC está excessivo em relação ao consumo cerebral de oxigênio. Estas alterações foram demonstradas estudando-se o FSC ou as variações da diferença artério-venosa de O_2 ^{8,9}. Geralmente, o hiperfluxo sanguíneo cerebral ocorre em jovens e está associado a um aumento da PIC¹⁰. Se o FSC está abaixo das necessidades metabólicas, a hiperventilação pode reduzi-lo de forma mais acentuada, chegando aos níveis de limiar teoricamente isquêmicos em condições de fisiologia normal ($FSC < 18$ ml/100g/min.)¹¹. Entretanto, em coma agudo traumático, com hipometabolismo concomitante, limiares isquêmicos para o FSC parecem ser bem mais baixos^{1,12,13}.

Estudos publicados nos anos 1960 já chamavam a atenção para a possibilidade de haver dano isquêmico cerebral por intermédio da queda da $PaCO_2$. A queda da $PaCO_2$ pode causar uma diminuição da PO_2 córtico-cerebral e ser prejudicial ao metabolismo. Tem como principal mecanismo uma progressiva vasoconstricção de pequenas arteríolas cerebrais diminuindo o FSC¹⁴. Hipofluxo sanguíneo cerebral pode ser eventualmente encontrado em aproximadamente 30% dos TCE, se analisados em fase precoce^{15,16}. Muizelaar e col.¹⁷ observaram efeitos adversos da hiperventilação prolongada em

pacientes com TCE grave (hiperventilação indiscriminada). São estes dados que nos levaram a utilizar a ECO_2 para prevenir hipóxia oliguêmica cerebral durante a fase aguda do coma traumático.

A nossa orientação, evitando hiperventilar empiricamente os pacientes, realizando apenas a hiperventilação otimizada com base nos valores da PIC e da ECO_2 , também é fundamentada em estudos bem controlados em que se registra que os pacientes que apresentam hiperemia (hiperfluxo absoluto ou relativo) na fase aguda do TCE apresentam pior evolução neuropsicológica em relação ao grupo com baixo FSC¹⁸.

Em coma agudo traumático (ECG menor ou igual a 8), o consumo cerebral de oxigênio está muito baixo e, à medida em que o nível de consciência melhora, o consumo aumenta tendendo à normalidade¹⁰. Observando a Figura 2, podemos notar valores de ECO_2 dentro dos limites da normalidade (24% a 42%), valores abaixo de 24% e valores da ECO_2 acima de 42%. Estes valores aumentados da ECO_2 podem ser interpretados como FSC reduzido em relação ao consumo, fazendo o tecido cerebral extrair mais oxigênio.

Em nossa experiência, o valor ideal da $PaCO_2$ é aquele que mantém a PIC abaixo de 20mmHg, mantendo a ECO_2 entre 24 % e 42% (ventilação otimizada). O valor da $PaCO_2$ é dinâmico dependente da fase do TCE, devendo-se dar prioridade à manutenção de uma adequada ECO_2 para evitar isquemia cerebral.

Repercussão sistêmica da hiperventilação

Cruz¹ observou que durante a hipocapnia otimizada, isto é, hiperventilação para ajustar a ECO_2 em direção aos limites da normalidade, ocorre um aumento da ECO_2 e alteração da ESO_2 dentro dos limites da normalidade. Neste estudo, Cruz introduziu o índice sistêmico-cerebral de oxigenação (ISCO), obtido dividindo-se a ESO_2 pela ECO_2 (valor normal = 0,65). Durante o tratamento, deveríamos manter essa razão dentro do normal.

Kety & Schmidt¹⁹, em 1946, observaram mudança significativa do débito cardíaco no grupo de pacientes com hiperventilação passiva (ventilação mecânica) por diminuição do volume de ejeção cardíaco. Foi sugerido que durante a inspiração por pressão positiva ocorre uma diminuição do débito cardíaco, não compensado pela taquicardia, devido à diminuição do retorno venoso ao átrio direito. O rápido retorno do débito cardíaco ao normal mostrou que o fator mecânico, antes do fator bioquímico, é o maior responsável por estas mudanças. Analisando os resultados (Fig 3), poderíamos explicar o aumento da ESO_2 concomitante ao aumento da ECO_2 por provável diminuição do débito cardíaco². Assim, existe a necessidade de se estudar mais especificamente tais dados, incluindo os seus reflexos no volume minuto, volume sistólico, frequência cardíaca, resistência vascular pulmonar e sistêmica e mudanças nas pressões pleurais, para analisar com mais propriedade estas repercussões sistêmicas durante a fase aguda do TCE.

Esta nova variável, o ISCO, nos permite avaliar a adequação de novos tratamentos com atenção para repercussões extracerebrais. Caso uma conduta terapêutica ocasione diminuição importante do débito cardíaco, a ESO_2 e o ISCO aumentarão, mostrando uma inadequação.

Procuramos durante o tratamento evitar valores de pH arterial elevados ($\geq 7,6$), por causa do efeito Bohr²⁰. Este desvio da curva da dissociação da hemoglobina para a esquerda pode dificultar a liberação de oxigênio aos tecidos. Atualmente (dados ainda não publicados), estamos avaliando as mudanças do 2,3-DPG durante a hiperventilação no TCE grave, pois seu aumento poderia, ao desviar a curva de dissociação para a direita, facilitar a liberação de oxigênio para os tecidos.

No protocolo atual, que inclui a monitorização da PIC e a oximetria do sangue do bulbo da veia jugular interna, não podemos deixar de destacar que a mortalidade foi de 25,9%, a qual foi menor que em nosso estudo prospectivo publicado previamente²¹, em que somente utilizamos as medidas da PIC (a mortalidade foi de 38%). Cruz²² demonstrou em um estudo prospectivo que, em pacientes com trauma de crânio grave e hipertensão intracraniana associada a comprometimento dos espaços líquidos, a monitorização e o controle da ECO_2 pela hiperventilação otimizada, em

conjunto com a manutenção de adequada PPC, resultaram em uma evolução significativamente melhor quando comparada com a do grupo em que houve apenas o controle da PPC.

Em conclusão, o presente estudo mostra algumas variações dos parâmetros fisiológicos nos pacientes com TCE grave. A PPC não se correlacionou com a ECO_2 , a ECO_2 esteve estreita e inversamente relacionada aos níveis de $PaCO_2$ e, durante a hiperventilação, houve um acoplamento entre a ECO_2 e a ESO_2 . Desta forma, percebemos como a $PaCO_2$, a PPC e a PIC podem interferir no hemometabolismo cerebral e, portanto, evitamos tratamento empírico, procurando sempre nos basear em valores hemodinâmicos e metabólicos.

REFERÊNCIAS

1. Cruz J. Combined continuous monitoring of systemic and cerebral oxygenation in acute brain injury: preliminary observations. *Crit Care Med* 1993;21:1225-1232.
2. Falcão ALE, Capone A Neto, Dragosavac D, et al. Cerebral extraction of oxygen in severe acute brain trauma: relationship to intracranial pressure and systemic extraction of oxygen (Abstr). *Crit Care Med* 1997;25:72.
3. Rosner MJ, Daughton RN. Cerebral perfusion pressure management in head injury. *J Trauma* 1990;30:933-941.
4. Cruz J. Extração cerebral de oxigênio: um modelo prático e suas aplicações clínicas. *Arq Neuropsiquiatr* 1997;55:24-30.
5. Teasdale G, Jennet B. Assessment of coma and impaired consciousness. *Lancet* 1974;7:81-84.
6. Cruz J, Jaggi JL, Hoffstad OJ. Cerebral blood flow, vascular resistance, and oxygen metabolism in acute brain trauma: redefining the role of cerebral perfusion pressure? *Crit Care Med* 1995;23:1412-1417.
7. Chan KH, Dearden NM, Miller JD, Andrews JD, Midgeley S. Multimodality monitoring as a guide to treatment of intracranial hypertension after severe brain injury. *Neurosurgery* 1993;32:547-553.
8. Enevoldsen EM, Jensen FT. Compartmental analysis of regional cerebral blood flow in patients with acute severe head injuries. *J Neurosurg* 1977;47:699-712.
9. Enevoldsen EM & Jensen FT. Autoregulation and CO_2 responses of cerebral blood flow in patients with acute severe head injury. *J Neurosurg* 1978;48:689-703.
10. Obrist WD, Langfitt TW, Jaggi JL, Cruz J, Gennarelli TA. Cerebral blood flow and metabolism in comatose patients with acute head injury. Relationship to intracranial hypertension. *J Neurosurg* 1984;61:241-253.
11. Cold GE. Does acute hyperventilation provoke cerebral oligemia in comatose patients after acute head injury? *Acta Neurochir (Wien)* 1989;96:100-106.
12. Cruz J. Brain ischemia in head injury. *J Neurosurg* 1993;78:552-553.
13. Cruz J. Low clinical ischemic threshold for cerebral blood flow in severe acute brain trauma. case report. *J Neurosurg* 1994;80:143-147.
14. McHenry LC, Slocum HC, Bivens HE, Mayes HA, Hayes GJ. Hyperventilation in awake and anaesthetized man: effects on cerebral blood flow and cerebral metabolism. *Arch Neurol* 1965;12:270-277.
15. Bouma GJ, Muizelaar JP, Choi SC, Newlon PG, Young HF. Cerebral circulation and metabolism after severe traumatic brain injury: the elusive role of ischemia. *J Neurosurg* 1991;75:685-693.
16. Bouma GJ, Muizelaar JP, Stringer WA, Choi SC, Fatourus P, Young HF. Ultra early evaluation of regional cerebral blood flow in severely head injured patients using xenon-enhanced computerized tomography. *J Neurosurg* 1992;77:360-368.
17. Muizelaar JP, Marmarou A, Ward JD, et al. Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. *J Neurosurg* 1991;75:731-739.
18. Uzzell BP, Obrist WD, Dolinskas CA, Langfitt TW. Relationship of acute CBF in ICP findings to neuropsychological outcome in severe head injury. *J Neurosurg* 1986;65:630-635.
19. Kety SS, Schmidt CF. The effects of active and passive hyperventilation on cerebral blood flow, cerebral oxygen consumption, cardiac output and blood pressure of normal young man. *J Clin Invest* 1946;25:107-119.
20. Cruz J, Gennarelli TA, Hoffstad OJ. Lack of relevance of the Bohr effect in optimally ventilated patients with acute brain trauma. *J Trauma* 1992;33:304-311.
21. Falcão ALE, Dantas VP Filho, Sardinha LAC, et al. Highlighting intracranial pressure monitoring in patients with acute brain trauma. *Arq Neuropsiquiatr* 1995;53:390-394.
22. Cruz J. The first decade of continuous monitoring of jugular bulb oxyhemoglobin saturation: management strategies and clinical outcome. *Crit Care Med* 1998;26:344-351.