

RAYNE BORGES TORRES

**AVALIAÇÃO DO TRANSPORTE DE OXIGÊNIO E DA
CONCENTRAÇÃO DO 2,3-DPG EM PACIENTES COM
TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO GRAVE SUBMETIDOS
AO CONTROLE DA HIPERTENSÃO INTRACRANIANA POR
UM PROTOCOLO DE VENTILAÇÃO OTIMIZADA**

CAMPINAS

2003

RAYNE BORGES TORRES

***AVALIAÇÃO DO TRANSPORTE DE OXIGÊNIO E DA
CONCENTRAÇÃO DO 2,3-DPG EM PACIENTES COM
TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO GRAVE SUBMETIDOS
AO CONTROLE DA HIPERTENSÃO INTRACRANIANA POR
UM PROTOCOLO DE VENTILAÇÃO OTIMIZADA***

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual
de Campinas para obtenção de título de Mestre em
Cirurgia, área de Cirurgia Experimental*

ORIENTADOR: PROF. DR. RENATO GIUSEPPE GIOVANNI TERZI

CAMPINAS

2003

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

T636a Torres, Rayne Borges
Avaliação do transporte de oxigênio e da concentração do 2,3-DPG em pacientes com traumatismo craniocéfálico grave submetidos ao controle da hipertensão intracraniana por um protocolo de ventilação otimizada / Rayne Borges Torres. Campinas, SP : [s.n.], 2003.

Orientador : Renato Giuseppe Giovanni Terzi
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Hemoglobina. 2. *Transporte de oxigênio (fisiologia). 3. Traumatismos da cabeça. 4. Traumatismos cerebrais. I. Renato Giuseppe Giovanni Terzi. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

ORIENTADOR: RENATO GIUSEPPE GIOVANNI TERZI

MEMBROS:

1. _____
2. _____
3. _____

Curso de Pós-Graduação do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Ciências Médicas
da Universidade Estadual de Campinas.

DATA: _____.

A Deus e

*Aos meus pais, pelo amor, pelo carinho
e pelo incentivo dado em todos os
momentos,*

dedico esta dissertação

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Renato Giuseppe Giovanni Terzi, por quem tenho muita admiração, pelos ensinamentos científicos e profissionais, pelos incentivos, pela paciência e pela orientação deste estudo.

À Prof. Dra. Nelci Fenalti Hoehr, docente do Departamento de Patologia Clínica, pela amizade e pela colaboração.

Ao Prof. Dr. Antônio Luis Eiras Falcão, pela amizade e pelos ensinamentos para a realização deste estudo.

À bioquímica Miriam Danelon, pela paciência em ensinar os procedimentos de laboratório.

À Aline Amadeu, aluna do curso de Graduação em Medicina da FCM da Unicamp, e à Andréia dos Santos Resta, aluna do curso de aprimoramento em Patologia Clínica do HC-Unicamp, pela ajuda dada nos procedimentos laboratoriais.

A todos os profissionais da Unidade de Terapia Intensiva do HC-Unicamp, médicos, enfermeiros e fisioterapeutas, que colaboraram para a realização deste estudo.

Aos neurocirurgiões, em especial ao Prof. Dr. Venâncio Pereira Dantas Filho, e a todos do Laboratório de Gasometria e Bioquímica que também contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao estatístico Helymar da Costa Machado, da Comissão de Pesquisa - FCM - Unicamp, pela realização das análises estatísticas.

Ao Prof. Dr. Sebastião Araújo, pelo apoio dado a este estudo.

Ao Severino Aires de Araújo Neto, que sempre me incentivou e apoiou durante a realização deste trabalho.

À fisioterapeuta Rosana Thiesen, pela orientação na formação profissional e pela confiança em mim depositada.

À Prof. Dra. Desanka Dragosavac, que esteve me acompanhando desde o início deste estudo sempre me incentivando.

À Maisa Costa Santos, secretária da disciplina de Fisiologia e Metabologia Cirúrgica, pessoa muito querida e dedicada ao curso.

A todos da Pós-graduação do Departamento de Cirurgia, em especial à secretária Vera Maria Barbosa, sempre muito atenciosa.

Aos amigos, que me acompanharam durante a realização deste estudo, dando apoio nos momentos difíceis e trocando experiências.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), pelo auxílio financeiro na execução deste estudo.

À Diretoria de Apoio Didático, Científico e Computacional da Faculdade de Ciências Médicas-Unicamp pela correção final e editoração.

Aos pacientes e aos seus familiares, cuja colaboração foi essencial para o desenvolvimento deste trabalho.

MUITO OBRIGADA!

“Uma crise difícil pode ser mais prontamente suportada se tivermos a convicção de que a nossa existência traz consigo um propósito – uma causa para defender, uma pessoa para amar, um alvo para alcançar”.

John Maxwell

	<i>PÁG.</i>
RESUMO	<i>xxxi</i>
ABSTRACT	<i>xxxv</i>
1- INTRODUÇÃO	39
1.1- O traumatismo craniencefálico	42
1.2- Hemometabolismo cerebral	43
1.3- Tratamento do TCE grave na fase aguda (aspectos relacionados à ventilação mecânica)	46
1.4- Transporte de oxigênio	48
1.5- 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG)	52
1.5.1- Formação do 2,3-DPG nos eritrócitos	53
1.5.2- Ação do 2,3-DPG sobre a curva de dissociação da hemoglobina.....	55
1.5.3- Fatores que levam à variação do 2,3-DPG	56
1.6- Medida da saturação da hemoglobina e cálculo indireto da saturação da hemoglobina a partir da pressão parcial de oxigênio no sangue	58
1.7- Diferença entre a ECO_2 obtida pela saturação medida e a ECO_2 obtida pela saturação calculada	61
2- OBJETIVOS	63
3- CASUÍSTICA E MÉTODOS	67
3.1- Protocolo de tratamento	74
3.2- Dados laboratoriais.....	75

3.3- Padronização da medida do 2,3-DPG	75
3.3.1- Armazenamento	76
3.3.2- Análise do 2,3-DPG	76
3.3.3- Curva de calibração	77
3.3.4- Controle de qualidade	78
3.4- Grupo-controle	78
3.5- Análise estatística	79
4- RESULTADOS	81
4.1- Grupo-controle	83
4.2- Concentração do 2,3-DPG/Hct nos pacientes	84
4.3- Correlação entre a concentração do 2,3-DPG/Hct e a p50st	87
4.4- Correlação entre a concentração do 2,3-DPG/Hct, o pH e a PaCO ₂	88
4.5- Diferença entre a saturação medida e a calculada	93
4.6- Diferença entre as ECO ₂	94
5- DISCUSSÃO	97
6- CONCLUSÃO	113
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	117
8- APÊNDICES	133

LISTA DE ABREVIATURAS

ADP	adenosina difosfato
ATP	adenosina trifosfato
$\Delta C(a-j)O_2$	diferença de conteúdos de oxigênio entre o sangue arterial e o sangue venoso colhido em bulbo de veia jugular interna
CCO_2'	consumo cerebral de oxigênio
CO_2	dióxido de carbono
CPDA-1	citrato-fosfato-dextrose-adenina
CtO_2	conteúdo de oxigênio
2,3-DPG	2,3-difosfoglicerato
2,3-DPG/Hct	2,3-difosfoglicerato por hematócrito
$\Delta ECO_2(m-c)$	delta extração (diferença entre a extração cerebral de oxigênio obtida pela saturação medida e a extração cerebral de oxigênio obtida pela saturação calculada)
ECO_2	extração cerebral de oxigênio
$ECO_2(m)$	extração cerebral de oxigênio obtida da saturação da hemoglobina medida
$ECO_2(c)$	extração cerebral de oxigênio obtida da saturação da hemoglobina calculada
FAF	ferimento por arma de fogo
FSC	fluxo sangüíneo cerebral
Hb	hemoglobina
$PaCO_2$	pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial
PaO_2	pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
PCO_2	pressão parcial de gás carbônico
Pi	fosfato inorgânico

PIC	pressão intracraniana
PjO ₂	pressão parcial de oxigênio no sangue venoso de bulbo de veia jugular interna
PO ₂	pressão parcial de oxigênio no sangue
P50	pressão parcial de oxigênio que satura 50% da hemoglobina
P50 <i>in vivo</i>	corrigida para temperatura corporal, PCO ₂ e pH no sangue
P50st	P50 padrão (corrigindo temperatura de 37°C, pH de 7,4° e PaCO ₂ de 40mmHg)
RVC	resistência vascular cerebral
SaO ₂	saturações da hemoglobina no sangue arterial
ΔSaO ₂	diferença entre a saturação medida e calculada
SjO ₂	saturações da hemoglobina no sangue venoso do bulbo de veia jugular interna
SO ₂	saturação da hemoglobina
TCCO ₂	taxa metabólica de consumo cerebral de oxigênio
VSC	volume sangüíneo cerebral

	<i>PÁG.</i>
Tabela 1- Casuística.....	70
Tabela 2- Medidas das concentrações do 2,3-DPG/Hct de todos os pacientes	84
Tabela 3- Frequência dos valores das concentrações do 2,3-DPG/Hct divididos em subgrupos de baixos (< 3,9 μ mol/ml), normais (3,9-5,3 μ mol/ml) e elevados (> 5,3 μ mol/ml) em cada tempo	85
Tabela 4- Os valores de Z e p para a correlação entre as concentrações do 2,3-DPG/Hct do tempo 2 ao 6, tomando como basal o valor do tempo 1	85
Tabela 5- As médias das médias diárias das concentrações do 2,3-DPG/Hct e os seus respectivos desvios-padrão (DP), das medidas não precedidas de transfusão de sangue, nem de hipofosfatemia (NPT), das com hipofosfatemia (P) e das com transfusão (T)	87
Tabela 6- Frequência das médias dos valores da PaCO ₂ dos pacientes divididos em baixos (< 35mmHg), normais (35-45mmHg) e altos (> 45mmHg) em cada tempo.....	89
Tabela 7- Frequência das médias dos valores do pH dos pacientes em cada tempo.....	89

	PÁG.
Figura 1- Curva normal de dissociação da hemoglobina (Severinghaus, 1976).....	49
Figura 2- A mudança de afinidade da hemoglobina pode ser mensurada pela P50.....	51
Figura 3- A mudança de afinidade da hemoglobina é expressa pelo deslocamento da curva para a direita ou para a esquerda	52
Figura 4- Glicólise via Embden-Meyerhof e via pentose-fosfato mostrando o “shunt” de Rapaport-Luebering, onde é formado o 2,3-DPG	54
Figura 5- Efeito do pH e da hipóxia sobre a regulação da formação do 2,3-DPG.....	57
Figura 6- Curva de saturação de hemoglobina demonstrando como uma alteração da concentração do 2,3-DPG/Hct pode resultar em diferença entre a saturação medida e a calculada	62
Figura 7- Cateter de titânio e o monitor de pressão intracraniana da Codman.....	71
Figura 8- Monitor de perfil respiratório CO ₂ SMOPlus da Dixtal	72
Figura 9- Monitor da saturação contínua de sangue de bulbo de veia jugular interna.....	73
Figura 10- Radiografia de cateter Intracath® 16G introduzido em veia jugular interna.....	73
Figura 11- Curva de calibração do 2,3-DPG	78
Figura 12- Correlação entre a saturação medida e a saturação calculada do grupo-controle	83

Figura 13- Médias e seus respectivos desvios-padrão da concentração do 2,3-DPG/Hct nos tempos de evolução dos onze pacientes com TCE grave.....	86
Figura 14- Correlação entre a concentração do 2,3-DPG/Hct e a p50st de cada paciente medidas em tempos diferentes	88
Figura 15- Correlação entre a média diária da PaCO ₂ e a média diária do pH de cada paciente medidos em tempos diferentes	90
Figura 16- Correlação entre a concentração do 2,3-DPG/Hct e da média diária do pH de cada paciente medidos em tempos diferentes	91
Figura 17- Correlação entre a concentração do 2,3-DPG/Hct e da média diária da PaCO ₂ de cada paciente medidas em tempos diferentes	92
Figura 18- Correlação entre a saturação medida e a calculada dos pacientes	93
Figura 19- Correlação entre a ECO _{2m} e a ECO _{2c} dos pacientes	94
Figura 20- Correlação entre a concentração do 2,3-DPG/Hct e o ΔECO ₂ de cada paciente medidos em tempos diferentes	95
Figura 21- Correlação entre a p50 e o ΔECO ₂ de cada paciente medidos em tempos diferentes	96
Figura 22- Correlação entre a PO ₂ e a SO ₂ medida pelo hemo-oximetria do equipamento ABL-700	106
Figura 23- Correlação entre a saturação da hemoglobina calculada e a saturação da hemoglobina medida por hemo-oximetria pelo equipamento ABL-700.....	107

LISTA DE APÊNDICES

	PÁG.
Apêndice 1- Tabela grupo-controle	135
Apêndice 2- P50st do sangue venoso de cada paciente antes de cada medida do 2,3-DPG	137
Apêndice 3- Média e desvio-padrão das alterações da pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial de cada paciente antes de cada medida do 2,3-DPG.....	138
Apêndice 4- Média e desvio-padrão das alterações do pH no sangue arterial de cada paciente antes de cada medida do 2,3-DPG	139
Apêndice 5- Média e desvio-padrão das alterações da diferença de base no sangue arterial de cada paciente antes de cada medida do 2,3-DPG.....	140
Apêndice 6- Valores da saturação arterial da hemoglobina medida (SaO_{2m}) e calculada (SaO_{2c}), da saturação venosa jugular da hemoglobina medida (SjO_{2m}) e calculada (SjO_{2c}), extração cerebral de oxigênio obtida das saturações medidas (ECO_{2m}) e calculadas (ECO_{2c}) e a diferença entre as extrações (ΔECO_2)	141



RESUMO

A ventilação otimizada é um recurso utilizado no tratamento dos pacientes com traumatismo craniocéfálico grave. Essencialmente, a ventilação alveolar é ajustada para manter a pressão intracraniana abaixo de 20mmHg e a extração cerebral de oxigênio (ECO_2) dentro de limites recomendados (24 e 42%). A determinação da ECO_2 depende da saturação da hemoglobina. A saturação da hemoglobina, por sua vez, pode ser medida por hemo-oximetria ou calculada a partir da pressão parcial de oxigênio do sangue arterial. A saturação calculada não leva em consideração alterações da concentração do 2,3-difosfoglicerato nos eritrócitos (2,3-DPG/Hct). Em pacientes críticos, diversas causas podem estar alterando a concentração do 2,3-DPG/Hct. Tem sido descrito que a alcalose respiratória associada à hiperventilação pode induzir um aumento da concentração do 2,3-DPG/Hct. Baseado nessa resposta fisiológica, o objetivo deste estudo é identificar se há aumento da concentração do 2,3-DPG nos eritrócitos associado à hiperventilação e avaliar as suas repercussões na saturação da hemoglobina e no cálculo da extração cerebral de oxigênio. Entretanto, não ocorreu aumento sistemático do 2,3-DPG, associado ao tempo de hiperventilação. Esse fato foi atribuído a vários fatores, entre os quais a hiperventilação não sustentada, a transfusão de sangue e a hipofosfatemia. Contudo, houve alterações individuais aleatórias da concentração do 2,3-DPG/Hct, cujos valores se correlacionaram tanto com o pH como com a PCO_2 do sangue arterial. Também ficou demonstrada uma diferença significativa entre a ECO_2 obtida pela saturação da hemoglobina medida e a obtida a partir da saturação da hemoglobina calculada (ΔECO_2). Finalmente, observou-se correlação estatística entre a concentração do 2,3-DPG/Hct e o ΔECO_2 . A concentração do 2,3-DPG/Hct é um fator que interfere na acurácia do cálculo da saturação da hemoglobina e da ECO_2 . Conclui-se, portanto, que para o cálculo da ECO_2 deva sempre ser empregada a saturação da hemoglobina medida por hemo-oximetria.



ABSTRACT

Optimized ventilation is a therapeutic modality for severe traumatic brain injury. Essentially, alveolar ventilation is adjusted to optimal levels in order to keep intracranial pressure below 20mmHg and cerebral oxygen extraction (CEO_2) within recommended limits (24 to 42%). Determination of CEO_2 is based on blood oxygen saturation. Hemoglobin oxygen saturation is measured directly by blood oxymetry. Alternatively, hemoglobin saturation may be calculated from the oxygen partial pressure of blood. In this case, 2,3-DPG/Hct is not considered. In critical patients there are several causes that may alter 2,3-DPG in red blood cells. Respiratory alkalosis induced by hyperventilation has been reported to increase 2,3-DPG/Hct. Based on this physiologic response, the objective of this investigation was to evidence a progressive increase in 2,3-DPG/Hct in association with hyperventilation and to assess their repercussion in the hemoglobin saturation and in the CEO_2 . However, a progressive increase in 2,3-DP/Hct did not happen. This apparent inconsistency was attributed to intermittency of hyperventilation, to blood transfusions and to hypophosphatemia. Nevertheless, individual variations of 2,3-DPG/Hct correlated with arterial pH and PCO_2 . Significant individual differences between CEO_{2m} and CEO_{2c} (ΔCEO_2) were found. The concentration of 2,3-DPG/Hct exhibited a significant statistical correlation with ΔCEO_2 . In conclusion, as 2,3-DPG/Hct interferes with the accuracy of calculated CEO_2 , this variable must always be derived from blood oximetry saturation.



1- INTRODUÇÃO

O traumatismo craniocéfálico (TCE) atinge principalmente indivíduos em idade economicamente produtiva. Além de ser responsável por um alto índice de mortalidade, pode reduzir as capacidades física, cognitiva e psicossocial da vítima. Essas devastadoras conseqüências do TCE exigem cuidados especiais e multidisciplinares que envolvem médico, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, enfermeiro, psicólogo, assistente social e um grande apoio familiar. O atendimento na fase inicial necessita de procedimentos e técnicas de alto custo e complexidade. A reabilitação também é onerosa para os pacientes com seqüelas, implicando em adaptações tanto em seu meio domiciliar quanto em ambientes públicos. Ao Estado cabe o suporte financeiro para a manutenção de centros especializados e a execução de reformas em áreas públicas que facilitem a adaptação desses indivíduos. Dessa forma, o TCE constitui um problema de saúde pública com amplos e profundos efeitos sobre o meio social e econômico do país.

O tratamento agudo dos pacientes com TCE grave tem sido focalizado na prevenção da lesão secundária, na tentativa de reduzir não só a mortalidade, mas também as seqüelas. Atualmente, técnicas e medicamentos estão sendo desenvolvidos com o intuito de reduzir o inchaço cerebral, assim como normalizar a hemodinâmica e o metabolismo cerebral.

A extração cerebral de oxigênio (ECO_2) tem sido empregada com o objetivo de monitorizar e ajustar a ventilação mecânica. Essa técnica contribui para que a manipulação dos níveis da pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial ($PaCO_2$) seja utilizada racionalmente na hiperemia cerebral, reduzindo o risco de isquemia cerebral oligêmica.

De acordo com CRUZ et al. (1992a), a simples diferença entre a saturação da hemoglobina no sangue arterial e no sangue venoso do bulbo da veia jugular interna pode ser utilizada para calcular a ECO_2 . A saturação da hemoglobina (SO_2) no sangue pode ser obtida de duas maneiras: por medida direta e por cálculo a partir da pressão parcial de oxigênio no sangue (PO_2). Os aparelhos utilizados na maioria dos hospitais brasileiros fornecem o valor da SO_2 por meio de cálculos. A SO_2 é calculada pela curva padrão de dissociação de hemoglobina, utilizando algoritmos que corrigem os desvios da curva para fatores conhecidos, como o pH, a pressão parcial de gás carbônico (PCO_2) no sangue e a temperatura do paciente. A concentração do 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) nos eritrócitos

é um componente, normalmente não conhecido, que também interfere na posição da curva de dissociação da hemoglobina. Porém, como a alteração da concentração do 2,3-DPG é significativa somente em algumas condições clínicas específicas, geralmente não é levada em consideração no cálculo da SO_2 . Pacientes com TCE grave quando hiperventilados podem sofrer alteração do metabolismo do 2,3-DPG nos eritrócitos (por alteração do pH), podendo resultar num cálculo incorreto da saturação da hemoglobina. Nessas circunstâncias, resultaria num valor da ECO_2 não fidedigno. Como o ajuste da ventilação mecânica depende dos valores apurados na extração de oxigênio cerebral, indagou-se se dados incorretos da ECO_2 poderiam resultar em condutas clínicas inadequadas e, potencialmente, de risco.

Devido a tais indagações, foram estudados pacientes com TCE grave que em algum momento do tratamento foram hiperventilados. O propósito deste estudo foi identificar eventuais variações da concentração do 2,3-DPG nos eritrócitos associadas à hiperventilação e suas repercussões no cálculo da extração cerebral de oxigênio.

1.1- O TRAUMATISMO CRANIENCEFÁLICO

A elevada incidência de TCE grave e as suas repercussões econômicas e sociais justificam o investimento multidisciplinar no seu tratamento, tanto na fase aguda, visando à redução da mortalidade e à prevenção de seqüelas, como na recuperação das vítimas seqüeladas. O controle da hipertensão intracraniana e da pressão de perfusão cerebral e a otimização da ventilação no TCE grave em fase aguda têm sido apontados como fatores essenciais no manuseio destes pacientes (FALCÃO, 1996; CRUZ, 1998; FALCÃO et al., 2000a; CRUZ, 2002). A aplicação dessas manobras depende do grau de comprometimento do metabolismo cerebral associado ao inchaço cerebral e à hipertensão intracraniana, além das modificações do fluxo sanguíneo cerebral associadas às variações da $PaCO_2$.

1.2- HEMOMETABOLISMO CEREBRAL

De acordo com o princípio de Fick, o fluxo sanguíneo cerebral (FSC) pode ser calculado pela relação entre o consumo cerebral de oxigênio (CCO₂') e a diferença de conteúdos de oxigênio entre o sangue arterial e o sangue venoso colhido em bulbo de veia jugular interna ($\Delta C(a-j)O_2$).

$$FSC = \frac{CCO_2'}{\Delta C(a-j)O_2} \quad [1]$$

Em situações de baixo FSC, mantido constante o consumo cerebral de oxigênio, haverá, necessariamente, uma redução do conteúdo de oxigênio e da saturação no sangue venoso colhido em bulbo de veia jugular. Em indivíduos normais, o consumo cerebral de oxigênio é relativamente constante, variando com o estado de vigília, de sono, de hiperatividade cerebral ou de relativo relaxamento psíquico. Pode ser significativamente reduzido com a hipotermia, com agentes hipnóticos e anestésicos e em estados de coma (SCANDIUCCI et al., 1979; OBRIST et al., 1984; FALCÃO et al., 2000b). Portanto, em indivíduos normais, sem variação significativa do consumo cerebral de oxigênio, a $\Delta C(a-j)O_2$ é inversamente proporcional ao FSC.

KETY e SCHMIDT (1945, 1948) foram os primeiros a quantificar o FSC com medidas seriadas artério-jugulares de óxido nítrico inalado por voluntários sadios. Tais valores foram expressos em ml/100g de tecido cerebral/min, sendo apontado um valor médio para o FSC de 50ml/100g/min. A equação para a quantificação da taxa metabólica de consumo cerebral de oxigênio (TCCO₂) fundamentou-se no re-arranjo da equação [1], multiplicando-se o valor do FSC pela diferença artério-jugular do conteúdo de oxigênio, como se segue:

$$TCCO_2 = [FSC \times \Delta C(a-j)O_2] / 100 \quad [2]$$

A $\Delta C(a-j)O_2$ é calculada com a seguinte equação:

$$\Delta C(a-j)O_2 = [(SaO_2 - SjO_2) \times Hb \times 1,39] + [0,0031 \times (PaO_2 - PjO_2)] \quad [3]$$

Onde SaO_2 e SjO_2 significam, respectivamente, as saturações fracionárias da hemoglobina no sangue arterial e no sangue venoso do bulbo de veia jugular; Hb é a concentração da hemoglobina total em g% e 1,39 é a constante que expressa a quantidade de mililitros de oxigênio transportados por um grama de hemoglobina quando completamente saturada. O primeiro termo da equação [3] se refere à diferença artério-jugular da quantidade de oxigênio ligada à hemoglobina. O segundo termo da equação se refere à diferença artério-jugular da quantidade de oxigênio dissolvida no plasma. Neste caso, a PaO_2 e a PjO_2 referem-se à pressão parcial de oxigênio no sangue arterial e no sangue venoso de bulbo de veia jugular, respectivamente. A constante 0,0031 é o fator de solubilidade do oxigênio no plasma. Como o oxigênio é um gás pouco solúvel, a quantidade de oxigênio dissolvida é pequena, assim como a sua diferença artério-jugular. Por esse motivo, tem sido sugerido desconsiderá-la, pois pouco influi no cálculo da $\Delta C(a-j)O_2$ (CRUZ et al., 1992a; CRUZ et al., 1993; LE ROUX et al., 1997).

CRUZ et al. (1992a e 1993) demonstraram que o cálculo da $\Delta C(a-j)O_2$, por levar em consideração o valor da hemoglobina no sangue, em situação de anemia aguda, pode indicar presença de “falso” hiperfluxo. Tal situação é comum em pacientes com TCE grave. Dessa forma, eles sugeriram a substituição do uso da $\Delta C(a-j)O_2$ pela simples diferença entre a SaO_2 e a SjO_2 . Esse novo parâmetro foi denominado extração cerebral de oxigênio (ECO_2).

$$ECO_2 = SaO_2 - SjO_2 \quad [4]$$

A partir dessas observações, para avaliar a relação entre o consumo cerebral de oxigênio e o FSC, passou-se a adotar a ECO_2 como representativa da $\Delta C(a-j)O_2$ (CRUZ et al., 1993; CRUZ, 1997; FALCÃO et al., 1997).

O FSC, durante a fase aguda do TCE grave, apresenta grandes variações, podendo estar aumentado ou diminuído em diferentes pacientes ou em diferentes momentos da evolução de um mesmo paciente, demonstrando ser um fenômeno dinâmico (BRODERSEN e JORGENSEN, 1974; FIESCHI et al., 1974; ENEVOLDSEN e JENSEN,

1977; OBRIST et al., 1984). Em contraste, o consumo cerebral de oxigênio está consistentemente diminuído na fase aguda do TCE grave, e a magnitude dessa depressão correlaciona-se com a profundidade do coma (TABADDOR et al., 1972; BRODERSEN e JORGENSEN, 1974; OBRIST et al., 1984; CRUZ et al., 1995). Portanto, a redução do FSC, como dado isolado, não representa, necessariamente, isquemia cerebral. Em situações em que consumo cerebral de oxigênio encontra-se diminuído, como no caso do coma agudo do TCE grave, a redução do FSC é um acoplamento ao metabolismo (OBRIST et al., 1984; UZZELL et al., 1986; CRUZ et al., 1995). Assim, a ECO_2 permanece dentro dos limites da normalidade. A variação dos valores da ECO_2 determinados como seguros encontra-se entre 24 e 42% (CRUZ, 1993; CRUZ, 1998).

Contrariamente, quando um consumo reduzido de oxigênio está associado a um FSC normal ou aumentado, configura-se uma situação em que o FSC não está acoplado ao metabolismo. Nesse caso, a ECO_2 encontra-se abaixo dos valores seguros (<24%). Esse desacoplamento foi descrito por LASSEN (1966) como síndrome da perfusão de luxo, caracterizado por uma hiperemia cerebral (definido como um fluxo cerebral excessivo relativo ao metabolismo cerebral requerido), devido à perda da autoregulação cerebral. Essa perda da autoregulação foi justificada por Lassen como processo secundário à isquemia ou à hipóxia, o que levaria a uma ruptura da barreira hematoencefálica e formação de edema. LANGFITT et al. (1965 e 1966) introduziram o conceito de paralisia vasomotora para explicar o inchaço cerebral e a hipertensão intracraniana. Eles postularam que uma redução aguda do tônus vasomotor resulta numa vasodilatação cerebral, aumento do volume sanguíneo cerebral (VSC) e, conseqüentemente, elevação da pressão intracraniana (PIC). Uma saturação da hemoglobina no sangue de bulbo de veia jugular acima de 69%, ou uma ECO_2 menor que 24%, acredita-se que deva haver um estado de hiperfluxo cerebral relativo ao metabolismo (CRUZ, 1993; CRUZ, 1998).

Em casos em que o FSC está extremamente reduzido, deixando de atender às necessidades metabólicas do tecido cerebral, instala-se um estado de hipóxia oliguêmica. Nesse estado, a ECO_2 encontra-se elevada. Acredita-se que o valor da ECO_2 maior que 42%, ou da saturação da hemoglobina de bulbo de veia jugular abaixo de 55%, já seja encontrada uma situação de hipóxia oliguêmica (CRUZ et al., 1990; CRUZ, 1998).

Confirmando esses conceitos, OBRIST et al. (1984) estudaram o FSC de 75 pacientes com TCE na fase aguda, pelo método de xenônio¹³³ intravenoso. Foi observado que 55% dos pacientes desenvolveram hiperemia, com duração média de três dias, confirmada pelo estreitamento da $\Delta C(a-j)O_2$. Eles demonstraram nesse grupo de pacientes uma forte associação entre a presença de hiperemia e hipertensão intracraniana. Contrariamente, nos 45% dos pacientes com FSC diminuído, não foram observados dados compatíveis com isquemia, confirmando um acoplamento entre o FSC e o consumo cerebral de oxigênio.

1.3- TRATAMENTO DO TCE GRAVE NA FASE AGUDA (ASPECTOS RELACIONADOS À VENTILAÇÃO MECÂNICA)

O tratamento do TCE grave na fase aguda inclui uma série de medidas como elevação da cabeceira, uso de sedativos, de diuréticos, manutenção de níveis adequados de pressão de perfusão cerebral (com uso de drogas vasoativas, quando necessário) e drenagem ventricular, entre outros.

O cérebro normal responde à hiperventilação com redução do FSC. Foi demonstrada uma correlação linear do FSC com a $PaCO_2$ (REIVICH, 1964). A hipocapnia altera o tônus vascular cerebral pela modificação do pH extracelular. Acredita-se que o efeito do pH no tônus vascular cerebral é mediado pelo óxido nítrico, pelas prostaglandinas, pelos nucleotídeos cíclicos, pelo potássio e pelo cálcio intracelular (BRAIN, 1998). A constrição arteriolar provocada pela alcalose aumenta a resistência vascular cerebral (RVC), reduzindo o FSC e o VSC. A redução do VSC resulta na queda da PIC, cujo efeito é determinado pela complacência intracraniana.

WOLFF e FORBES (1928) foram os primeiros a sugerir que o aumento do volume sanguíneo intracraniano seria responsável pelo inchaço cerebral. WOLFF e LENNOX (1930) demonstraram em gatos que a redução da $PaCO_2$ causa vasoconstrição cerebral. Esse efeito foi demonstrado em seres humanos por KETY e SCHMIDT (1946 e 1948). O uso clínico da hipocapnia no tratamento do TCE ganhou credibilidade após um

estudo publicado por LUNDBERG et al. (1959), que mostrou uma queda significativa na PIC após alguns minutos de hiperventilação em pacientes com TCE. Desde então, a hiperventilação passou a ser utilizada de forma agressiva nos pacientes com TCE grave, no tratamento da hipertensão intracraniana.

Na década de 1980, o uso indiscriminado da hiperventilação começou a sofrer críticas, pois a redução do FSC poderia induzir ou exacerbar a isquemia cerebral pós-traumática (STRINGER et al., 1993; SIOUTOS et al., 1995). Essa preocupação baseava-se em pesquisas que revelavam uma redução do FSC nas primeiras horas após o trauma (OBRIST et al., 1984; BOUMA et al., 1991). Somando-se a isso, um estudo realizado em animais e indivíduos sadios mostrou que o efeito da hiperventilação era temporário (RAICHLE et al., 1970). Nesse mesmo estudo, também foi demonstrado que após um período prolongado de hiperventilação, a normalização da PaCO₂ resulta em um efeito rebote, com aumento do FSC acima do normal. Esse efeito parece ser ocasionado por uma redução na concentração de bicarbonato e correção do pH extracelular. O único estudo clínico prospectivo e randomizado que avaliou o prognóstico em pacientes submetidos à hiperventilação foi realizado por MUIZELAAR et al. (1991). Apesar de algumas críticas metodológicas quanto ao estudo, eles relataram uma pior recuperação inicial – primeiros seis meses – dos pacientes submetidos à hiperventilação.

Com base nesses estudos, que criticavam a hiperventilação indiscriminada, foram lançadas diretrizes no manuseio do TCE grave, contra-indicando a hiperventilação profilática. No entanto, a hiperventilação controlada foi recomendada para a redução da hipertensão intracraniana persistente, com a monitorização da oxigenação cerebral por meio do cateter de bulbo de veia jugular (GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF SEVERE HEAD INJURY..., 1996; ON GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF THE SEVERE HEAD INJURY, 1997).

A hiperventilação com a monitorização do cateter de bulbo jugular permite a avaliação da oxigenação global do cérebro. A extração cerebral de oxigênio tem uma relação direta com o FSC em pacientes com TCE. Como já citado anteriormente, os valores da ECO₂ entre 24 e 42% são considerados seguros. Valores abaixo ou acima desses, representam hiperfluxo cerebral relativo ou isquemia cerebral oliguêmica, respectivamente.

O ajuste da ventilação alveolar utilizado com intuito de normalização simultânea da PIC e da ECO_2 foi denominada hiperventilação otimizada por CRUZ (1993, 1998) e também ventilação otimizada por CRUZ et al. (1992b). A PIC, o FSC e a ECO_2 podem apresentar variações durante a evolução na fase aguda do TCE grave em um mesmo paciente. Para adequar os valores da ECO_2 é necessário aumentar e reduzir a ventilação alveolar (ou seja, a $PaCO_2$) do paciente. Por isso, atualmente, essa técnica é denominada ventilação otimizada (FALCÃO, 2000a).

Em estudo publicado por CRUZ (1998), foi observada uma melhor evolução clínica e menor mortalidade em um grupo de pacientes nos quais, além da pressão de perfusão cerebral, manteve-se a ECO_2 dentro da normalidade.

Como já mencionado, o cálculo da ECO_2 depende do valor da SaO_2 e da SjO_2 . A SO_2 pode ser medida diretamente por hemo-oximetria ou por meio de cálculo. Uma alteração da concentração do 2,3-DPG nos eritrócitos pode distanciar o cálculo da SO_2 do seu valor real. A hipótese deste estudo é que a concentração do 2,3-DPG nos eritrócitos pode estar alterada nos pacientes com TCE grave, devido à ventilação mecânica. Para melhor entendimento será realizada uma breve revisão sobre o transporte de oxigênio e o metabolismo do 2,3-DPG.

1.4- TRANSPORTE DE OXIGÊNIO

A manutenção da homeostase de órgãos e tecidos é feita com suficiente margem de segurança, graças ao aporte contínuo de oxigênio, para garantir um metabolismo essencialmente aeróbico. Como o oxigênio é pouco solúvel, a quantidade desse gás transportada de forma dissolvida é insuficiente para atender à demanda metabólica do organismo.

A hemoglobina, presente no sangue de muitos animais, é responsável pelo transporte da quase totalidade do oxigênio de que as células necessitam. Esse transporte se faz pela inerente e não-linear afinidade desse pigmento com o oxigênio, o que lhe confere a peculiar curva sigmóide de dissociação (Figura 1).

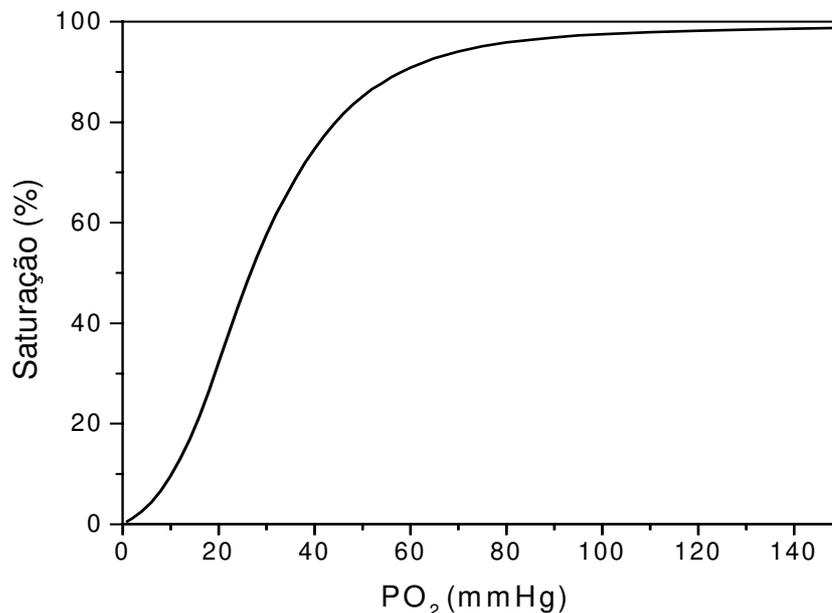


Figura 1 - Curva normal de dissociação da hemoglobina (SEVERINGHAUS, 1976)

As diferenças nas pressões parciais de oxigênio se refletem na saturação da hemoglobina obedecendo à relação sigmóide que correlaciona essas duas variáveis. Ao observar a curva de dissociação da hemoglobina, é notável a inclinação mais verticalizada do segmento venoso da curva quando comparado com o segmento arterial.

Teleologicamente, a horizontalização do segmento arterial permite carregar (e elevar a saturação de) a hemoglobina a despeito de eventuais variações da pressão parcial de oxigênio no capilar pulmonar, garantindo, dessa forma, a manutenção de um aporte adequado de oxigênio, apesar da hipoxemia. Por outro lado, a verticalização da curva no segmento venoso permite à hemoglobina descarregar (se dissociar do) oxigênio em grandes quantidades, mesmo que a redução da pressão parcial de oxigênio nos tecidos seja muito pequena. Essa alta sensibilidade, da liberação de oxigênio perante mínimas reduções da pressão parcial de oxigênio, garante uma oferta de oxigênio tissular para as demandas metabólicas, mesmo no exercício extremo ou nos estados hipercatabólicos (TERZI, 1992).

A forma sigmóide é dada por uma interação cooperativa entre o oxigênio e a proteína. A Hemoglobina (Hb) na forma desoxigenada possui uma baixa afinidade pelo O₂, dada por ligações eletrostáticas muito fortes que a mantêm num estado tenso. A ligação do oxigênio à hemoglobina impõe um estresse químico e mecânico que quebram essas ligações eletrostáticas, convertendo a Hb do estado tenso para o relaxado. Essa mudança conformacional aumenta a afinidade do oxigênio pela Hb. Dessa forma, a curva parte de uma baixa afinidade para uma alta afinidade. A cooperatividade da ligação do oxigênio com a hemoglobina é um efeito alostérico, em que a ligação de uma molécula de oxigênio à Hb influencia a afinidade de um sítio de ligação não ocupado (DAVENPORT, 1973; HSIA, 1998).

Além da mudança conformacional ocasionada por uma ligação primária de oxigênio (efeito homotrópico), a hemoglobina também sofre interferência de efeitos externos (efeitos heterotrópicos) que também modificam a sua afinidade pelo oxigênio. Os principais efeitos heterotrópicos sobre a hemoglobina são causados pelos íons hidrogênio, pelo gás carbônico e pelo 2,3-DPG. A alteração da afinidade do oxigênio pela Hb ocasionada por esses efeitos externos é representada pelo deslocamento da curva de dissociação da hemoglobina para a esquerda (maior afinidade) ou para a direita (menor afinidade). O deslocamento da curva pode ser mensurado pela medida da pressão parcial de oxigênio que satura 50% da hemoglobina, chamada de P50. A P50 padrão (P50st) pode ser estimada por uma equação desenvolvida por Severinghaus a partir de uma gasometria venosa (SEVERINGHAUS, 1976), corrigindo para a condição padrão (temperatura de 37°C, pH de 7,4 e PaCO₂ de 40mmHg). A P50st da curva normal é de 26,8mmHg (HSIA, 1998). Aumentos da P50 indicam um deslocamento da curva para a direita e p50 inferiores a 26,8mmHg indicam um deslocamento para a esquerda (Figura 2). O resultado da P50st é usado para detectar alterações na afinidade do O₂ pela hemoglobina devido à existência de hemoglobinas variantes ou modificações na concentração do 2,3-DPG. No entanto, o importante efeito fisiológico é determinado pela P50 *in vivo*, que rapidamente se modifica para a temperatura corporal, PCO₂ e pH no sangue.

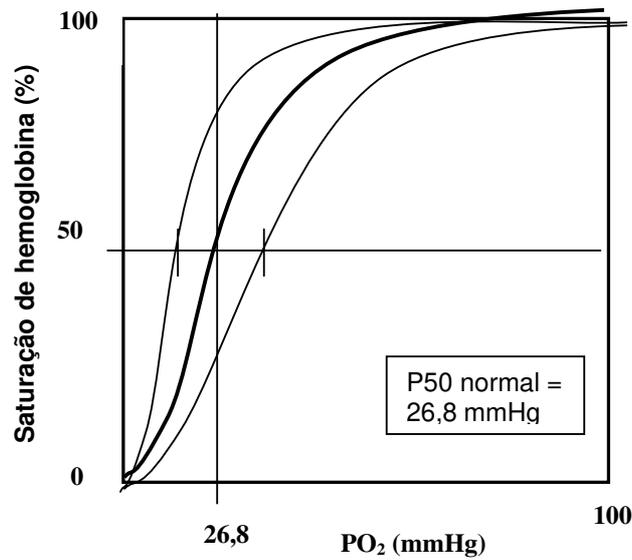


Figura 2 - A mudança de afinidade da hemoglobina pode ser mensurada pela P50

Chama-se efeito Bohr¹ a mudança da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio provocada pelo acréscimo ou redução de íons hidrogênios ou de dióxido de carbono (CO₂).

A variação do pH pode ser induzida por alteração no CO₂ com um excesso de base constante, ou por mudança no ácido ou base fixa com uma PCO₂ constante. Os termos correspondem ao "efeito Bohr CO₂" e "efeito Bohr ácido fixo", respectivamente. Assim, a redução do pH ou o aumento da PCO₂, da temperatura e do 2,3-DPG deslocam a curva para a direita. O aumento do pH ou a redução da PCO₂, da temperatura e do 2,3-DPG deslocam a curva para a esquerda (Figura 3).

¹ DUHN, 1976.

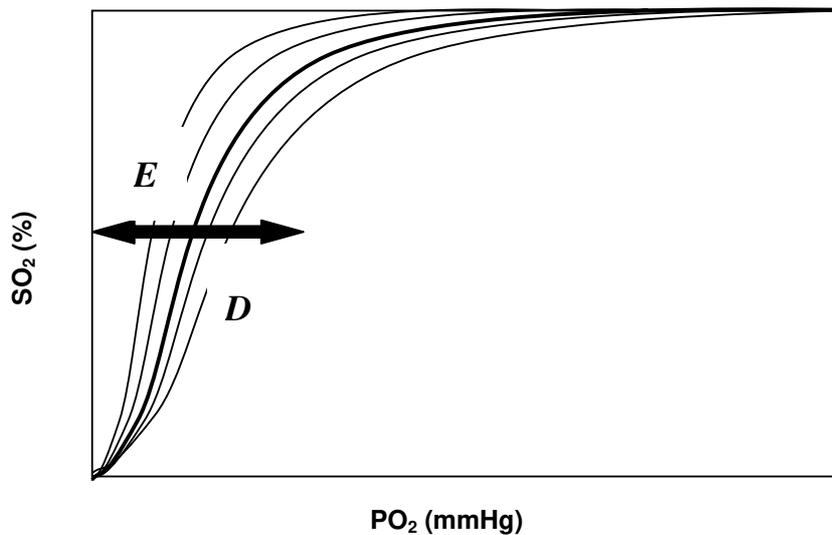


Figura 3 - A mudança de afinidade da hemoglobina é expressa pelo deslocamento da curva para a direita ou para a esquerda. A redução do pH ou o aumento da PCO₂, da temperatura e do 2,3-DPG deslocam a curva para a direita (D). Variações em sentido contrário deslocam a curva para a esquerda.

1.5- 2,3-DIFOSFOGLICERATO (2,3-DPG)

BENESCH e BENESCH (1967) e CHANUTIN e CURNISH (1967) observaram, independentemente, que o 2,3-DPG diminui a afinidade do oxigênio com a hemoglobina. A partir de então, surgiram várias pesquisas sobre essa correlação e sobre o metabolismo do 2,3-DPG.

Outros fosfatos orgânicos presentes nos eritrócitos, como adenosina trifosfato (ATP) e adenosina difosfato (ADP), também têm o mesmo efeito sobre a curva de dissociação da hemoglobina. Porém, a menor concentração desses fosfatos nos eritrócitos torna-os menos importantes que o 2,3-DPG (BENESCH e BENESCH, 1969).

1.5.1- Formação do 2,3-DPG nos eritrócitos

Os eritrócitos são desprovidos de mitocôndrias e, portanto, não possuem fosforilação oxidativa. O metabolismo para a geração de energia depende da glicólise. Noventa por cento da glicólise ocorre por via Embden-Meyerhof, onde a glicose passa a lactato com a produção de dois moles de ATP. Uma pequena parte da energia é fornecida via pentose-fosfato (NELSON e DAVEY, 1995a). O 2,3-DPG faz parte de um metabolismo intermediário dessas vias, denominado de “shunt” de Rapaport-Luebering. O 1,3-DPG sofre ação da DPG mutase, sendo convertida em 2,3-DPG, sem formação de energia (NELSON e DAVEY, 1995a; HSIA, 1998) (Figura 4).

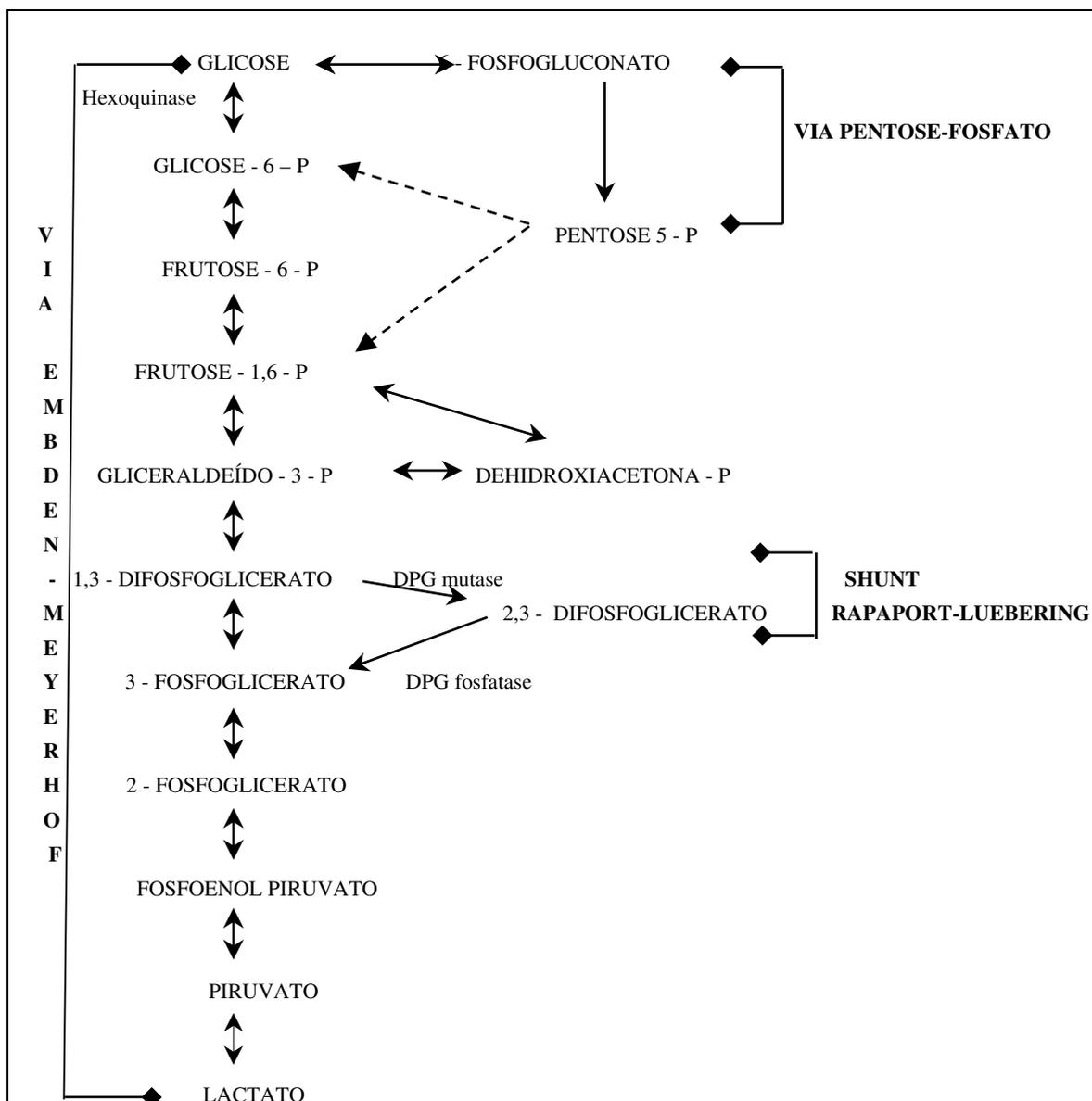


Figura 4 - Glicólise via Embden-Meyerhof e via pentose-fosfato mostrando o shunt de Rapaport-Luebering, onde é formado o 2,3-DPG

1.5.2- Ação do 2,3-DPG sobre a curva de dissociação da hemoglobina

O 2,3-DPG é um fosfato orgânico que possui concentração equimolar com a hemoglobina nos eritrócitos humanos (BENESCH e BENESCH, 1969). O aumento da concentração do 2,3-DPG intra-eritrocitário desvia a curva de dissociação da hemoglobina para a direita, facilitando a liberação do oxigênio da hemoglobina. Dois são os fatores que explicam esse efeito: 1) ação direta do 2,3-DPG nas propriedades alostéricas da hemoglobina e 2) uma queda no pH intra-eritrocitário, causada pela elevação da concentração do 2,3-DPG, que desvia a curva para a direita devido ao "efeito Bohr ácido fixo".

Na ação direta, o 2,3-DPG liga-se preferencialmente à hemoglobina desoxigenada à oxigenada. A ligação do 2,3-DPG com a hemoglobina provoca uma mudança conformacional na hemoglobina. Essa mudança conformacional é causada por alteração do meio químico e eletrostático do sítio de ligação do oxigênio na hemoglobina (propriedades alostéricas), estabilizando-a energeticamente para a forma desoxigenada (conformação-T) (DUHN, 1971; MELDON, 1985; HSIA, 1998).

O desvio da curva também se dá por via indireta, pela alteração do pH. A lei da neutralidade elétrica (Equilíbrio de Donnan) das soluções se aplica ao conteúdo dos eritrócitos. O mesmo número de cargas iônicas positivas deve ser igual ao de cargas iônicas negativas. O 2,3-DPG é um ânion impermeável em relação à membrana eritrocitária; portanto, o aumento desse ânion intra-eritrocitário desvia o equilíbrio de Donnan, fazendo com que ocorra um influxo de íons hidrogênio. Isto leva a uma queda do pH intra-eritrocitário. Desta forma, o aumento do 2,3-DPG diminui a afinidade do oxigênio pela hemoglobina devido ao "efeito Bohr ácido fixo" (DUHN, 1971; DUHN e GERLACH, 1971; DEUTICKE et al., 1971; HLASTALA e WOODSON, 1975; MELDON, 1985; HSIA, 1998).

Apesar do aumento nas concentrações do 2,3-DPG acentuar o "efeito Bohr ácido fixo" como explicado acima, ele diminui o "efeito Bohr CO₂". A explicação para esse fato é que o 2,3-DPG e o CO₂ competem ligando-se ao mesmo grupo amino na hemoglobina. Assim, o 2,3-DPG diminui a magnitude do "efeito Bohr CO₂" (DUHN, 1976; HLASTALA e WOODSON, 1975; MELDON, 1985).

1.5.3- Fatores que levam à variação do 2,3-DPG

Os principais fatores que regulam a concentração do 2,3-DPG dentro dos eritrócitos são dois: a alteração do pH intra-eritrocitário e a hipóxia (Figura 5).

Pequenas alterações do pH intracelular podem interferir na glicólise e no metabolismo do 2,3-DPG. A elevação do pH intracelular estimula a glicólise, aumenta a atividade da DPG-mutase (enzima que converte 1,3-DPG em 2,3-DPG) e inibe a atividade da DPG-fosfatase (enzima que decompõe o 2,3-DPG em 3-fosfoglicerato), resultando numa maior síntese e menor degradação de 2,3-DPG. Por outro lado, a queda do pH intracelular provoca um efeito contrário (DUHN e GERLACH, 1971; DEUTICKE et al., 1971) (Figura 5).

A hipóxia também altera o metabolismo do 2,3-DPG. Três hipóteses buscam explicar esse mecanismo. A primeira atribui ao eritrócito desoxigenado o desvio do pH plasmático para o lado alcalino, visto que a hemoglobina desoxigenada é um ácido mais fraco do que a forma oxigenada. Como dito acima, o pH intra-eritrocitário alcalino aumenta a síntese do 2,3-DPG (DUHN e GERLACH, 1971) (Figura 5).

A segunda hipótese baseia-se no fato de o 2,3-DPG possuir maior afinidade pela hemoglobina desoxigenada do que pela oxigenada. Em situação de hipóxia, há um aumento da hemoglobina desoxigenada, fazendo com que o 2,3-DPG ligue-se mais facilmente à hemoglobina. Desta forma, ocorre uma diminuição do 2,3-DPG livre. Essa queda do 2,3-DPG livre reduz sua ação como inibidor da DPG mutase, resultando assim num aumento da síntese do 2,3-DPG (DUHN e GERLACH, 1971; NELSON e DAVEY, 1995b) (Figura 5).

A terceira teoria atribui à hipóxia um estímulo à eritropoiese, aumentando o número de eritrócitos relativamente jovens. Tem sido demonstrado que os eritrócitos jovens possuem maior concentração de 2,3-DPG que os mais velhos (SAMAJA et al, 1991).

A regulação na concentração do 2,3-DPG também é feita por mecanismo de retroalimentação, ou seja, um aumento na concentração do 2,3-DPG, por aumento do pH ou por hipóxia, que levará: 1) à redução do pH intra-eritrocitário, por desvio no equilíbrio de

Donnan, como explicado anteriormente e 2) a um aumento o 2,3-DPG livre (DUHN e GERLACH, 1971). Ambos os efeitos levarão a uma redução na concentração do 2,3-DPG.

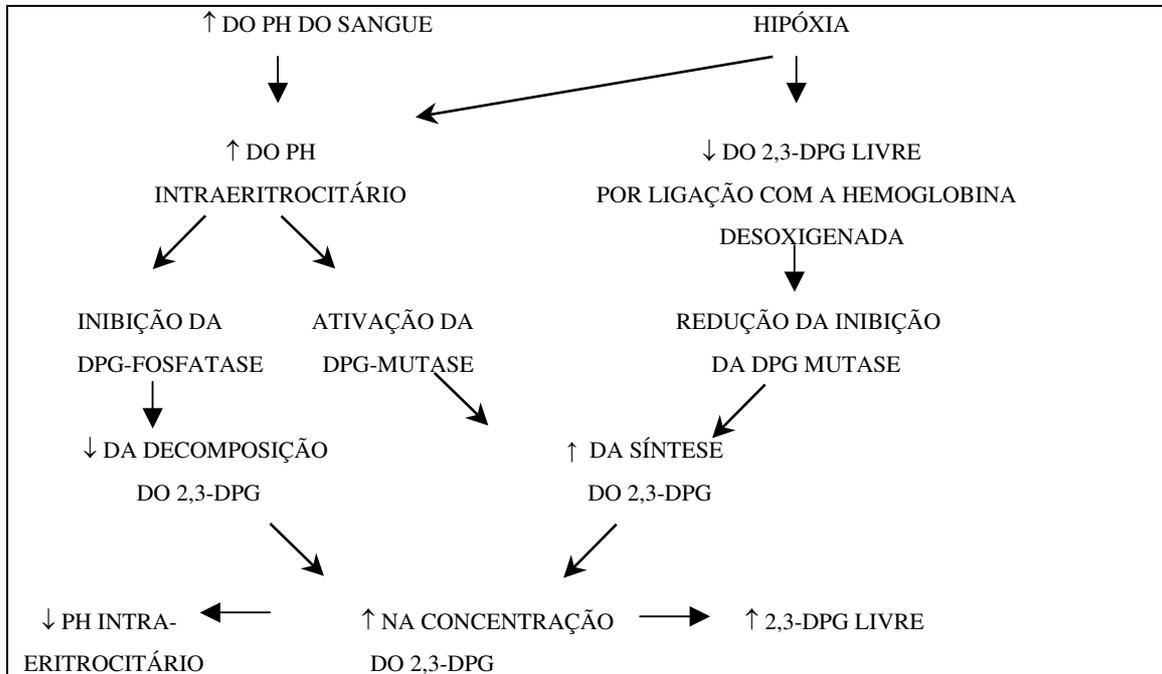


Figura 5 - Efeito do pH e da hipóxia sobre a regulação da formação do 2,3-DPG

Os pacientes com TCE grave são intubados e ventilados mecanicamente. Como o respirador pode oferecer uma maior concentração de oxigênio, a hipóxia não é uma situação freqüente. Porém, a alteração do pH sanguíneo é uma situação bastante comum e pode ser inclusive induzida pela ventilação mecânica – hiperventilação – com o objetivo de auxiliar no tratamento. CRUZ et al. (1992b) observaram que a alcalose com pH acima de 7,6 determinava um desvio em direções opostas da saturação da hemoglobina medida por hemo-oximetria e a correspondente pressão parcial de oxigênio no sangue colhido em bulbo de jugular. A esse fenômeno eles denominaram de efeito Bohr acentuado. Esse desvio para a esquerda da curva de dissociação da hemoglobina associado à alcalose respiratória poderia ser minimizado pelo aumento da concentração de 2,3-DPG nos eritrócitos (que desvia a curva de dissociação da hemoglobina para direita), analogamente ao que ocorre em indivíduos que se aclimatizam a elevadas altitudes (SAMAJA, 1997).

1.6- MEDIDA DA SATURAÇÃO DA HEMOGLOBINA E CÁLCULO INDIRETO DA SATURAÇÃO DA HEMOGLOBINA A PARTIR DA PRESSÃO PARCIAL DE OXIGÊNIO NO SANGUE

A saturação da hemoglobina foi inicialmente medida pela relação entre o conteúdo de oxigênio de uma amostra de sangue e a sua capacidade de oxigênio. O conteúdo de oxigênio da hemoglobina era medido, manométrica ou volumetricamente pelo aparelho de Van Slyke (VAN SLYKE e NEILL, 1924). O oxigênio era totalmente liberado da hemoglobina e, em seguida, o volume extraído era expresso em mililitros de oxigênio por cem mililitros de sangue. A capacidade de oxigênio da hemoglobina era medida da mesma forma, após saturar prévia e completamente a mesma amostra de sangue por pré-oxigenação sob uma atmosfera com uma PO_2 de 150mmHg. A saturação de oxigênio (SO_2) era obtida pela relação entre o conteúdo e a capacidade de oxigênio, conforme equação abaixo:

$$SO_2 = \frac{\text{Conteúdo de oxigênio (ml\%)}}{\text{Capacidade de oxigênio (ml\%)}} \quad [5]$$

O conteúdo de oxigênio é resultado da oxiemoglobina (HbO_2) e a capacidade de oxigênio corresponde à soma da HbO_2 e hemoglobina desoxigenada (Hb). Convencionou-se chamar de “saturação funcional da hemoglobina” e corresponde, em outros termos, à seguinte relação:

$$SO_2(\%) = \frac{HbO_2 \times 100}{HbO_2 + Hb} \quad [6]$$

Esse método era considerado o padrão-ouro para medida da SO_2 , porém, por ser muito trabalhoso, métodos alternativos foram sendo pesquisados.

A partir da segunda metade do século XX, foi desenvolvido o hemo-oxímetro, que passou a ser um instrumento mais prático para a medida de diversas formas de hemoglobina. O hemo-oxímetro consiste de uma cubeta contendo uma amostra de sangue que é atravessada por seis ou oito feixes de luz com diferentes comprimentos de onda. Os diversos tipos de hemoglobina possuem propriedades específicas do sangue, absorvendo a luz de forma diferenciada em cada comprimento de onda. Por algoritmos criados para interpretar as absorções obtidas é possível detectar as seguintes frações de hemoglobina:

Hb - Deoxiemoglobina

HbO₂ - Oxiemoglobina

MetHb - Metemoglobina

COHb - Carboxiemoglobina

A saturação da hemoglobina medida pelo hemo-oxímetro é denominada “saturação fracionária da hemoglobina” e é obtida pela seguinte relação:

$$SO_2 (\%) = \frac{HbO_2 \times 100}{HbO_2 + Hb + COHb + MetHb} \quad [7]$$

A saturação da hemoglobina é o fator mais importante na constituição do conteúdo de oxigênio do sangue, visto que a quase totalidade do conteúdo de oxigênio do sangue está ligada à hemoglobina, como pode ser observado ao se examinar a seguinte equação:

$$tO_2 (\text{ml}\%) = [Hb (\text{g}\%) * 1,39 * SO_2 (\%)/100] + [0,0031 * PO_2 (\text{mmHg})] \quad [8]$$

Onde, CtO₂ representa o conteúdo de oxigênio em mililitros por cento, 1,39 é a constante que expressa a quantidade de mililitros de oxigênio transportados por um grama de hemoglobina quando completamente saturada e 0,0031 o fator de solubilidade do oxigênio no plasma.

Vê-se que, com o conhecimento da concentração de hemoglobina (Hb), da sua saturação (SO_2) e da pressão parcial de oxigênio (PO_2) de uma amostra de sangue, é possível calcular o seu correspondente conteúdo de oxigênio.

Muitas formas de estimar a saturação da hemoglobina a partir da pressão parcial de oxigênio no sangue foram apresentadas na literatura (BREUER et al., 1989). Dada a peculiar relação sigmóide entre essas duas variáveis, uma definição matemática correta não existe. Inicialmente tentou-se correlacionar essas variáveis de forma logarítmica. Mais recentemente, com o desenvolvimento da computação, foi possível determinar as constantes de uma equação polinomial que define a curva de dissociação da hemoglobina de acordo com a curva padrão de Severinghaus (SEVERINGHAUS, 1976). O programa, apresentado por Kelman (KELMAN, 1966 e 1968; TERZI et al., 1974), tem a vantagem de corrigir os desvios da curva de dissociação da hemoglobina para fatores conhecidos como o pH (efeito Bohr), a temperatura e a PCO_2 . Esse método calcula uma saturação da hemoglobina próxima do real, podendo inclusive ser empregada para derivar parâmetros hemodinâmicos (oferta e consumo de oxigênio) e respiratórios (shunt pulmonar). Contudo, ela não considera outros fatores que influenciam no deslocamento da curva, como os níveis de 2,3-DPG no sangue. Outras equações para determinação da SO_2 foram discutidas na literatura (BREUER et al., 1989; SIGGAARD-ANDERSEN et al., 1984; JOHNSON et al., 1993).

Na grande maioria dos hospitais a saturação da hemoglobina é calculada com uma das equações polinomiais, como descrito acima.

Acredita-se que possa haver diferença entre a variável medida e a calculada e que alterações na concentração do 2,3-DPG nos eritrócitos seja um fator que contribui para essa diferença.

No tratamento de pacientes com TCE grave, a saturação é um parâmetro de extrema importância, pois a extração cerebral de oxigênio é derivada da saturação de oxigênio do sangue arterial e venoso de bulbo jugular. A extração cerebral de oxigênio é utilizada para ajustar a ventilação mecânica nesses pacientes. A redução da $PaCO_2$ – induzida pela hiperventilação – tem efeito vasoconstrictor cerebral, promovendo redução

do FSC e auxiliando na redução da pressão intracraniana. Porém, a redução extrema do FSC pode levar a uma isquemia oliguêmica que pode ser detectada pelos valores da ECO_2 . Portanto, uma saturação irreal pode induzir uma lesão secundária nesses pacientes.

1.7- DIFERENÇA ENTRE A ECO_2 OBTIDA PELA SATURAÇÃO MEDIDA E A ECO_2 OBTIDA PELA SATURAÇÃO CALCULADA

Para entender melhor a consequência da diferença entre a saturação medida e a calculada por uma alteração da concentração do 2,3-DPG intra-eritrocitário, exemplifica uma situação de aumento do 2,3-DPG nos eritrócitos. A saturação de oxigênio do sangue arterial geralmente está acima de 90%. A curva de dissociação da hemoglobina nesse patamar é quase horizontalizada e um desvio desta (pelo aumento da concentração do 2,3-DPG) não provocaria grandes alterações entre a saturação da hemoglobina medida e a calculada (Figura 6, pontos a_m e a_c respectivamente). Porém, a saturação venosa, por possuir valores mais baixos, encontra-se num ponto onde a curva de dissociação da hemoglobina é mais verticalizada. Um desvio dessa curva para a direita provocada pelo aumento da concentração do 2,3-DPG resulta numa saturação calculada significativamente maior do que a medida (Figura 6, pontos v_c e v_m , respectivamente).

O Delta-extração (ΔECO_2) corresponde à diferença entre a ECO_2 obtida pela saturação medida (m) e a ECO_2 obtida pela saturação calculada (c). No exemplo citado, o ΔECO_2 é positiva, ou seja a ECO_{2m} é maior que a ECO_{2c} (Figura 6).

O ΔECO_2 , na verdade, representa um desvio da curva da hemoglobina análoga à P50st. Um aumento na concentração do 2,3-DPG/Hct como no exemplo citado representa um aumento do ΔECO_2 e um aumento da P50st.

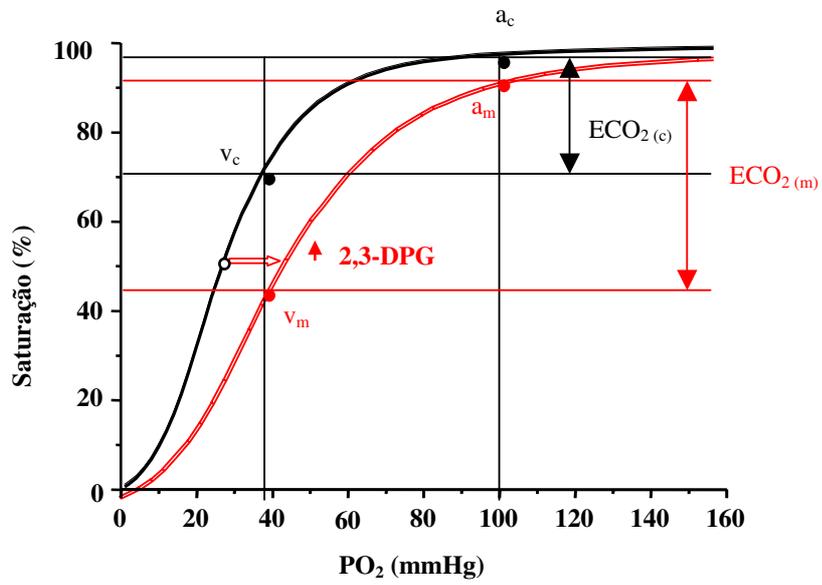


Figura 6 - Curva de saturação de hemoglobina demonstrando como uma alteração da concentração do 2,3-DPG/Hct pode resultar em diferença entre a saturação medida e a calculada



2- OBJETIVOS

Identificar se há aumento da concentração do 2,3-DPG nos eritrócitos associado à hiperventilação e avaliar as suas repercussões na saturação da hemoglobina e no cálculo da extração cerebral de oxigênio.



3- CASUÍSTICA E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (UTI-HC-Unicamp) no período de março de 2000 a dezembro de 2002. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp sob o parecer número 212/99. Termos de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foram obtidos, por escrito, dos familiares responsáveis pelos pacientes.

Foram incluídos no presente projeto 11 pacientes, sendo uma mulher e dez homens, com idade média de $25,5 \pm 9,3$ anos e pontuação na escala de coma de Glasgow (TEASDALE e JENNET, 1974) de entrada média de $7,2 \pm 0,9$. As causas das lesões encefálicas foram acidente automobilístico em quatro casos, atropelamento em dois, ferimento de arma de fogo em dois e acidente motociclístico, queda e espancamento, um caso cada. Três pacientes apresentaram lesões em outras partes do corpo associadas ao TCE. A tomografia computadorizada de crânio foi avaliada de acordo com a classificação de Marshall (MARSHALL et al., 1991). Em quatro pacientes prevaleceu a lesão difusa tipo III, em três, a lesão difusa tipo IV, em um, a lesão difusa tipo II, em mais um, a lesão focal e dois tiveram a lesão característica de ferimento por arma de fogo (FAF). O paciente com lesão focal e um com FAF tiveram hematoma drenado cirurgicamente. Todos os pacientes foram acompanhados por um período de cinco a seis dias, a pontuação do APACHE II na entrada foi de $17,7 \pm 4,9$, com o risco de óbito calculado de $21,34\% \pm 11,4\%$. Três pacientes faleceram no período de dez dias após a internação (Tabela 1). Foram excluídos os pacientes que apresentaram critérios clínicos de morte encefálica durante este período.

Tabela 1- Casuística. M: sexo masculino; F: sexo feminino; ECG: escala de coma de Glasgow; TA: tipo de acidente; MT: acidente motociclístico; FAF: ferimento por arma de fogo; ESP: espancamento; QD: queda; AT: atropelamento; AU: acidente automobilístico; LA: lesões associadas; TC: tomografia computadorizada (classificação de Marshall); DII: difusa II; DIII: difusa III; DIV: difusa IV; AP II: Pontuação do APACHE II; AP II (%): Risco de óbito do APACHE II.

	Sexo	Idade	ECG	TA	LA	TC	AP II	AP II (%)	Óbitos na UTI
1	M	26	7	MT	Não	DIII	17	17,48	Sim
2	F	19	8	FAF	Não	-	23	33,72	Não
3	M	33	7	ESP	Não	DII	13	13,66	Não
4	M	25	6	QD	Não	Focal	16	12,23	Não
5	M	19	7	FAF	Não	-	11	10,75	Sim
6	M	28	8	AT	Sim	DIII	26	44,08	Não
7	M	49	6	AU	Não	DIV	22	30,53	Sim
8	M	23	6	AU	Não	DIII	17	17,48	Não
9	M	19	8	AU	Não	DIV	16	15,47	Não
10	M	15	8	AU	Sim	DIII	22	30,05	Não
11	M	25	8	AT	Sim	DIV	12	9,26	Não
Média		25,5	7,2				17,7	21,34	
DP		9,3	0,9				4,9	11,4	

Todos os pacientes receberam suporte ventilatório durante o tempo de estudo. Um dos critérios de inclusão foi o uso de hiperventilação no controle da PIC, de acordo com o protocolo do serviço de ventilação otimizada (FALCÃO et al., 2000a) e conduzido pelo médico assistente. O eletrocardiograma, a pressão intracraniana, a mecânica ventilatória, a capnografia e a oximetria de pulso foram monitorizados continuamente.

Para a monitorização da PIC, foi utilizado o cateter intraparenquimatoso de titânio (CODMAN) (Figura 7). Foi utilizada técnica asséptica para implantação do cateter, seguindo as orientações contidas no manual do equipamento.

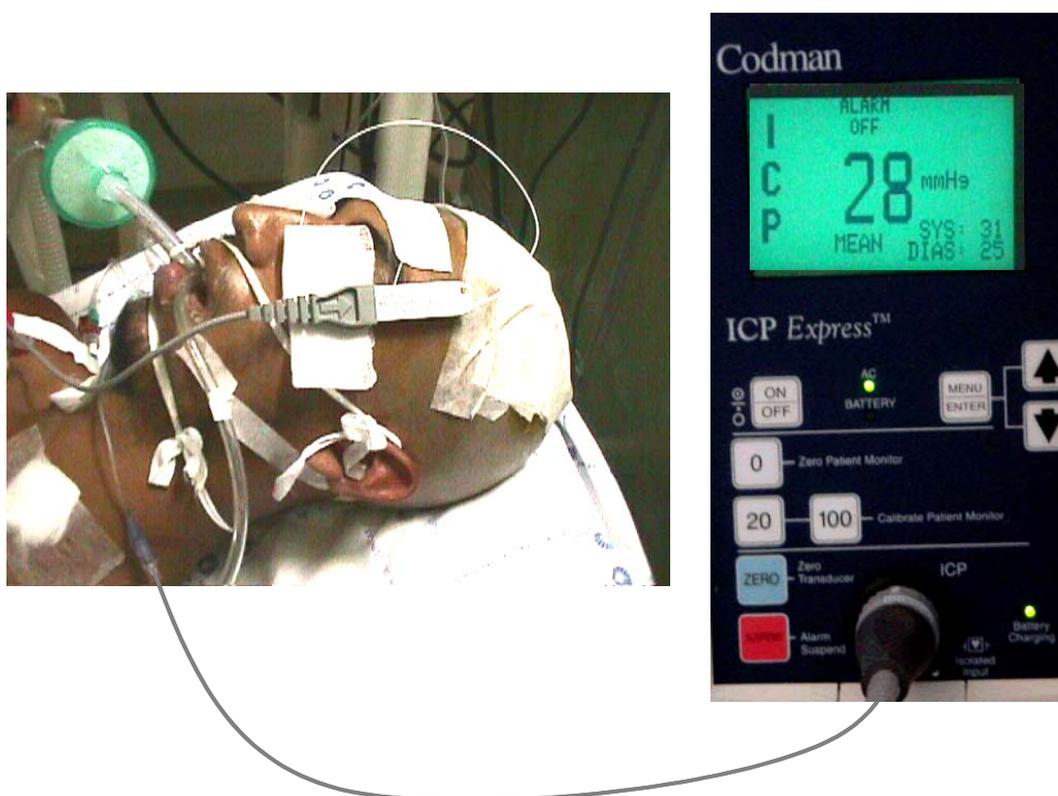


Figura 7 - Cateter de titânio e o monitor de pressão intracraniana da Codman. À esquerda observa-se a cabeça de um paciente envolvido pelo campo cirúrgico e o cateter de titânio implantado no parênquima cerebral.

A monitorização da mecânica ventilatória, da capnografia e da oximetria de pulso foi feita através do monitor de perfil respiratório CO₂SMOPlus da Dixtal (Figura 8).



Figura 8 - Monitor de perfil respiratório CO₂SMOPlus da Dixtal

A saturação da hemoglobina do bulbo da veia jugular foi monitorizada de forma contínua, pelo cateter de fibra ótica 4F da BAXTER, e/ou de forma intermitente, pela oximetria da amostra de sangue colhida do mesmo cateter ou de um cateter Intracath® 16G (Figuras 9 e 10). Foi utilizada técnica asséptica para implantação do cateter de bulbo da veia jugular interna (ANDREWS et al., 1991).

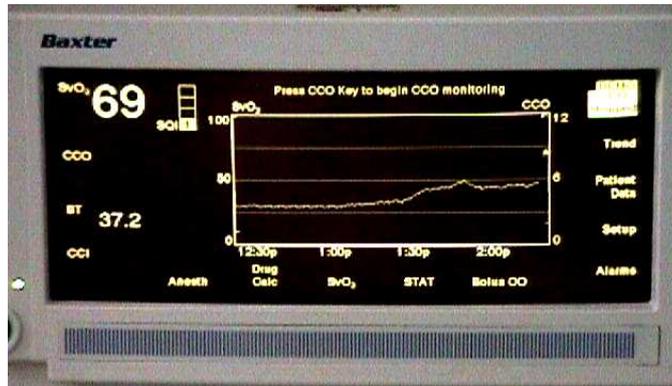


Figura 9 - Monitor da saturação contínua de sangue de bulbo de veia jugular interna



Figura 10 – Radiografia de cateter Intracath® 16G introduzido em veia jugular interna

Também foram posicionados o cateter venoso central (veia cava superior) e a sonda vesical. As posições adequadas dos cateteres de bulbo de veia jugular e de veia cava superior foram verificadas através de controle radiológico.

3.1- PROTOCOLO DE TRATAMENTO

Um padrão de hidratação basal com soro glicosado 5%, em dose de 30ml/kg/dia foi estipulado, acrescido da reposição de perdas hídricas. A nutrição enteral por sonda nasointestinal foi iniciada entre 24 a 48 horas após o trauma. A reposição de eletrólitos foi feita de acordo com as necessidades basais, acrescida da correção de eventuais perdas.

Foi administrado bloqueador de receptor de histamina (H2), cloridrato de ranitidina, como profilaxia de hemorragia digestiva. Antibióticos foram prescritos de acordo com a necessidade de se tratar uma infecção existente. O uso de anticonvulsivantes foi administrado como rotina.

Os pacientes foram posicionados de forma que a coluna cervical ficasse retificada, para evitar compressão da veia jugular, e com elevação da cabeceira a 30 graus. Foi seguido o protocolo de tratamento do TCE grave da Unidade de Terapia Intensiva do HC-Unicamp, objetivando manter a pressão arterial média acima da 90mmHg e a pressão de perfusão cerebral acima de 70mmHg, pela administração de noradrenalina, quando necessário. Os pacientes foram sedados inicialmente com fentanila associada a midazolam (0,5mg de fentanila e 75mg de midazolam em 250ml de soro glicosado a 5%, com gotejamento inicial de 10 a 20microgotas/min, ou em doses suficientes para sedação, de acordo com a resposta individual do paciente).

Em concordância com o mesmo protocolo de tratamento, quando a PIC encontrava-se igual ou superior a 20mmHg, as seguintes medidas eram realizadas sequencialmente: 1 - ventilação otimizada, mantendo-se a ECO_2 entre 24 - 42%; 2 - manitol a 20%, em *bolus* (0,5 a 1g/kg/dose); 3 - substituição da sedação padrão pelo tionembutal (dose inicial entre 0,5 a 2,0mg/kg/hora até um máximo de 4mg/kg/hora). Após a realização dessas manobras, ainda não havendo redução da PIC, era indicada uma nova tomografia para avaliar a necessidade de descompressão cirúrgica.

Quando a pressão intracraniana permanecesse inferior a 20mmHg por 48 horas, sem qualquer tratamento específico, suspendia-se a sedação e eram removidos os cateteres de monitorização da PIC e de monitorização da saturação da hemoglobina da veia do bulbo

da jugular. Logo que o paciente recuperava um nível de consciência, com as funções ventilatórias e os valores gasométricos satisfatórios, a ventilação mecânica era retirada. Com respiração espontânea e na ausência de instabilidade hemodinâmica, os pacientes recebiam alta da UTI.

3.2- DADOS LABORATORIAIS

As coletas de sangue para gasometria arterial e venosa do bulbo da jugular foram realizadas conforme a necessidade clínica e analisadas pelo aparelho ABL 700 da Radiometer. A saturação da hemoglobina foi medida pelo hemo-oxímetro e calculada pelo programa OSA idealizado por SIGGAARD-ANDERSEN (1990), ambos incorporados ao mesmo aparelho. A P50st (pressão parcial de oxigênio que satura 50% da hemoglobina) corrigindo para a condição padrão (temperatura de 37°C, pH de 7,4 e PaCO₂ de 40mmHg) também foi calculada pelo mesmo equipamento e obtida a partir da gasometria venosa.

A concentração do 2,3-difosfoglicerato por hematócrito (2,3-DPG/Hct) foi medida por espectrofotometria, utilizando os reagentes da “Sigma Diagnostics” (Catálogo 665). A primeira medida foi realizada nas primeiras 12 horas de admissão no hospital. As demais medidas foram realizadas diariamente, sempre no período da manhã. Os quatro primeiros pacientes tiveram a medida do 2,3-DPG realizada a partir do sangue coletado do cateter do bulbo da veia jugular e, por dificuldade em algumas coletas, as demais coletas foram a partir de punção arterial. Os cálculos da p50st e da saturação de hemoglobina foram realizados a partir de gasometrias coletadas no mesmo momento da amostra de coletas para medida da concentração do 2,3-DPG/Hct. O fosfato inorgânico (Pi) sérico também foi medido em diversas ocasiões.

3.3- PADRONIZAÇÃO DA MEDIDA DO 2,3-DPG

Foi colhido um mililitro de sangue em uma seringa com heparina sódica (Pico 70) e o transporte até o laboratório foi feito em um isopor com gelo. O período máximo de realização da coleta até o armazenamento foi de duas horas.

3.3.1- Armazenamento

A amostra de sangue foi misturada ao ácido tricloroacético e homogeneizada em um vortex durante dois segundos. Posteriormente, foram aguardados 10 minutos para decantação das proteínas.

Após esse período de tempo, o material foi centrifugado a uma velocidade de 3000rpm durante 10 minutos. O sobrenadante foi pipetado e armazenado a uma temperatura entre 2 e 8 °C, por um tempo máximo de duas semanas.

3.3.2- Análise do 2,3-DPG

Para a medida do 2,3-DPG, os seguintes procedimentos foram realizados:

- 1) O sobrenadante armazenado no refrigerador foi pipetado em dois tubos (BRANCO e TESTE), com os seguintes reagentes: tampão trietanolamina e fosfoglicerato mutase. Em seguida, o ácido fosfoglicólico foi adicionado apenas no tubo 2 (TESTE).
- 2) Os tubos com a mistura de reação foram colocados em banho-maria a 37°C, durante 20 minutos. A seguir, foi adicionada solução de ácido tricloroacético em ambos os tubos.
- 3) Apenas no tubo 1 (BRANCO) foi acrescentada solução de ácido fosfoglicólico.
- 4) Em seguida foi adicionada nos dois tubos solução de ácido molibidênico e, por último, solução de “Fiske” e “Subbarow”. Após um período de 10 minutos para o desenvolvimento da cor, o produto da reação foi colocado em cubetas de caminho ótico e a medida foi realizada espectrofotometricamente, a um comprimento de onda de 660nm.

- 5) Os resultados da absorbância da amostra a ser testada (tubo 2) e do branco (tubo1) foram colocados na curva de calibração para obter as respectivas concentrações.
- 6) O resultado da concentração do 2,3-DPG, em $\mu\text{mol/ml}$, foi efetuada subtraindo-se a concentração da amostra a ser testada pela concentração do branco.
- 7) O valor do 2,3-DPG obtido do sangue foi dividido pelo hematócrito e multiplicado por 100 para obtenção da concentração nas hemácias.

3.3.3- Curva de calibração

Em seis tubos de ensaio foram pipetadas quantidades diferentes de solução padrão de fósforo e água, obtendo-se diferentes concentrações de fósforo em cada tubo, correspondente a uma quantidade de 2,3-DPG conhecida. Em seguida, foram acrescentados solução de ácido molibidênico e solução de “Fiske” e “Subbarow”. Aguardou-se 10 minutos para desenvolvimento da cor.

A absorbância do tubo nº 2 ao tubo nº 6 foi lida em cubetas de caminho ótico, num comprimento de onda de 660nm, utilizando-se como referência o conteúdo do tubo nº 1.

A curva de calibração foi construída em um gráfico no qual, na ordenada colocavam-se os valores das absorbâncias obtidas nos tubos e, na abscissa, as concentrações de 2,3-DPG correspondentes para cada tubo (Figura 11).

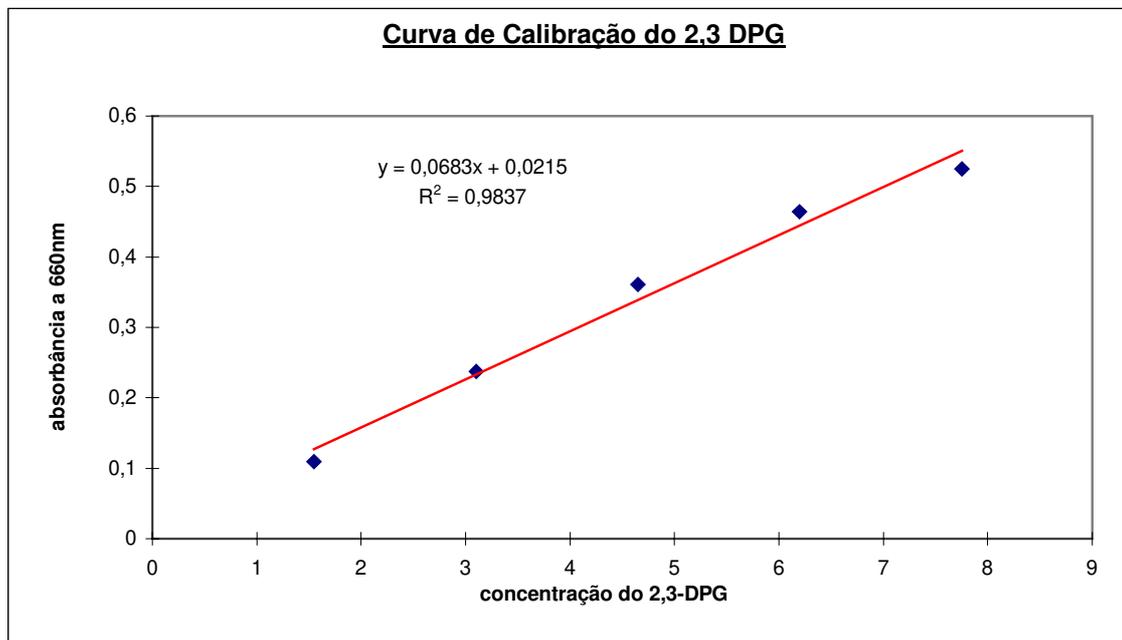


Figura 11 - Curva de calibração do 2,3-DPG

3.3.4- Controle de qualidade

Foram utilizados os reagentes opcionais de controle de qualidade: catálogo no. S 3006 (normal) e catálogo no. S 3005 (elevado), da “Sigma Diagnostic”. Os procedimentos realizados com os controles foram os mesmos realizados com as amostras de sangue, desde a separação do sobrenadante até a obtenção da concentração do 2,3-DPG, pela leitura da absorvância dos tubos TESTE e BRANCO.

Os valores lidos com o controle elevado e o controle normal sempre estiveram entre os limites, 3,3 a 4,3 e 1,7 a 2,5 μ mol/ml, respectivamente.

3.4- GRUPO-CONTROLE

Foi coletado sangue venoso periférico de voluntários (20 homens e 20 mulheres) saudáveis e não-fumantes para a obtenção dos valores de normalidade. Não foi usado garrote para puncionar a veia desses indivíduos, para evitar grandes alterações da

PaCO₂. Nessas amostras foram obtidas medidas da concentração do 2,3-DPG/Hct, cálculo da p50st e da saturação da hemoglobina, medida da saturação da hemoglobina e do fosfato inorgânico sérico usando-se as mesmas técnicas descritas para os pacientes.

3.5- ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para analisar a relação entre as variáveis de interesse e analisar a evolução das medidas ao longo do tempo (em vários dias de coleta no mesmo paciente) foi utilizada a Análise das Equações de Estimação Generalizadas (GEE – Generalized Estimating Equations), uma extensão dos Modelos Lineares Generalizados. Essa análise leva em consideração as medidas obtidas no mesmo paciente em vários tempos (medidas longitudinais) e analisa a mudança simultânea dos valores de diferentes variáveis no mesmo paciente e no grupo de pacientes. Podem ser usadas nessa análise tanto as variáveis contínuas, como as variáveis categóricas, classificadas por valores de corte.

Esse tipo de técnica é o mais indicado neste caso, porque tanto a variável resposta (por exemplo, o DPG) quanto as variáveis independentes (por exemplo, pH, PaCO₂, entre outros), variam ao longo do tempo e são medidas em vários dias. A Análise de Regressão Linear não seria adequada, pois tanto a variável resposta como as independentes deveriam ser fixas e coletadas num único momento, e a variável resposta é contínua. Da mesma forma, a Análise de Regressão Logística também não seria adequada, pois tanto a variável resposta como as independentes são fixas e coletadas num único momento, e a variável resposta é categórica (dicotômica ou politômica). Finalmente, a Análise de Variância para medidas repetidas não seria adequada, pois a variável resposta é coletada em vários momentos, podendo variar longitudinalmente, e as independentes são fixas ao longo do tempo, sendo a variável resposta contínua.

Por esses motivos, a análise GEE (ZEGER e LIANG, 1986; LIANG e ZEGER, 1986; BAIA, 1997; FIACCONE, 1998; STOKES et al., 2000) é a mais adequada para a análise dos dados coletados neste projeto.



4- RESULTADOS

4.1- GRUPO-CONTROLE

A concentração de 2,3-DPG/Hct obtidos pelo grupo-controle apresentou uma média $4,6 \pm 0,7 \mu\text{mol/ml}$, a p50st teve valor médio de $26,3 \pm 1,0 \text{mmHg}$ e as medidas do Pi com média de $3,15 \pm 0,46 \text{mg/dl}$. A saturação da hemoglobina venosa medida teve uma boa correlação com a calculada ($R^2 = 0,995$ e $p < 0,001$). Porém, quando essas duas variáveis foram comparadas, pelo teste t para amostras pareadas, as médias apresentaram uma pequena, mas significativa diferença ($1,7 \pm 1,8\%$, com valores extremos de $-1,3$ e $6,5\%$) (Figura 12). Os dados do grupo-controle estão expostos no apêndice 1.

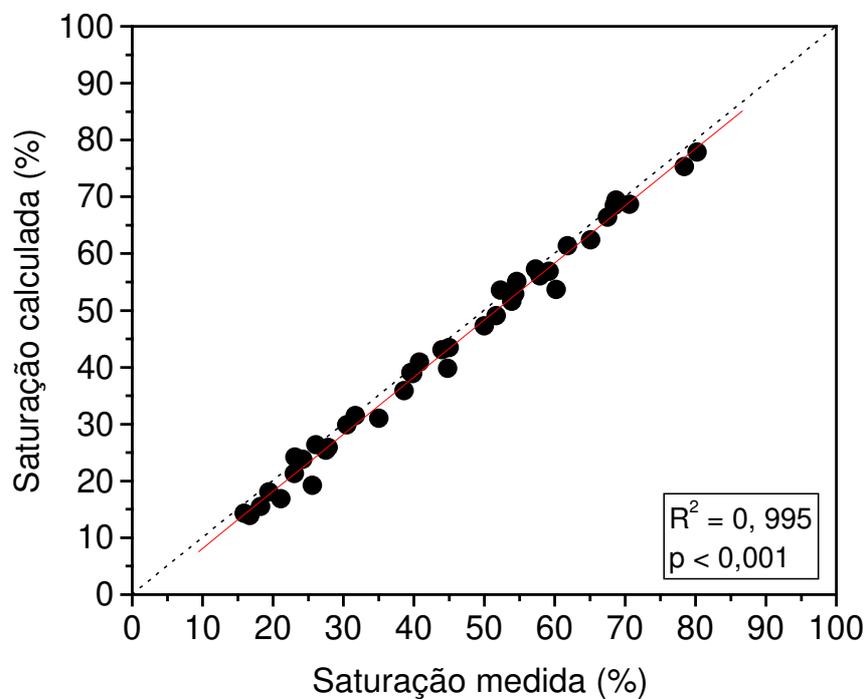


Figura 12 – Correlação entre a saturação medida e a saturação calculada do grupo-controle

4.2- CONCENTRAÇÃO DO 2,3-DPG/HCT NOS PACIENTES

As seis medidas (tempo 1 – 6) das concentrações do 2,3-DPG/Hct de cada paciente estão expostos na Tab. 2, onde pode ser observado que as alterações nas concentrações do 2,3-DPG/Hct não foram uniformes entre os pacientes ao longo do tempo.

Tabela 2 – Medidas das concentrações do 2,3-DPG/Hct de todos os pacientes

	Tempos					
	1	2	3	4	5	6
Paciente 1	4,0	**4,3	5,5	7,1	6,0	5,7
Paciente 2	*3,1	3,9	**4,1	2,7	3,7	*3,5
Paciente 3	6,6	6,3	6,2	6,7	4,5	5,5
Paciente 4	4,7	6,0	*5,2	6,6	4,9	6,7
Paciente 5	4,8	**6,4	6,6	5,4	**3,8	3,7
Paciente 6	4,3	6,4	*4,9	*5,4	5,7	6,9
Paciente 7	4,0	4,6	***2,6	**4,1	*6,6	5,6
Paciente 8	**5,8	*3,6	**4,0	***3,7	*4,6	4,9
Paciente 9	**4,7	**5,1	**4,9	4,5	3,8	4,8
Paciente 10	3,5	**3,2	5,0	4,4	4,3	5,3
Paciente 11	4,6	5,2	4,5	5,0	6,4	6,0
Média	4,6	5,1	4,9	5,0	4,6	5,5
DP	1,0	1,2	1,1	1,4	1,1	1,1

* Recebeu sangue no dia anterior

** Pi < 2,0mg/dl

***Recebeu sangue no dia anterior e Pi < 2,2mg/dl

A análise estatística mostrou que as concentrações do 2,3-DPG/Hct foram mantidas predominantemente dentro da normalidade, com uma ligeira tendência à elevação no tempo 6 (Tabela 3). Também não houve aumento na concentração do 2,3-DPG/Hct nos tempos 2 ao 6, tomando como referência o tempo 1, mostrando apenas um leve tendência ao aumento no tempo 6 (Tabela 4). Na Fig. 13, pode-se visualizar melhor estes resultados. A presença de um grande desvio-padrão demonstra a falta de uniformidade nas alterações da concentração do 2,3-DPG de um paciente para o outro.

Tabela 3 – Frequência dos valores das concentrações do 2,3-DPG/Hct divididos em subgrupos de baixos (< 3,9 μ mol/ml), normais (3,9,-5,3 μ mol/ml) e elevados (> 5,3 μ mol/ml) em cada tempo

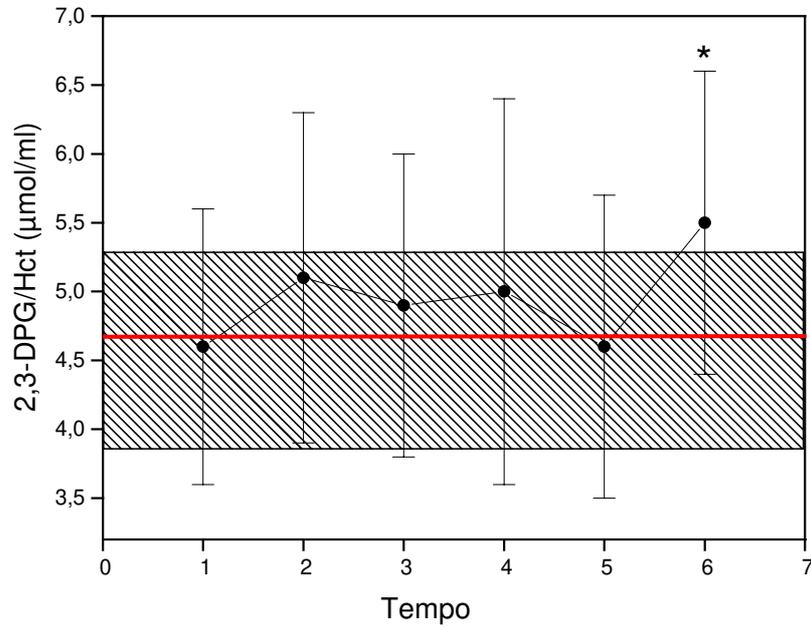
DPG/Hct (μ mol/ml)	Tempos					
	1	2	3	4	5	*6
<3,9	2/11	3/11	1/11	2/11	3/11	2/11
3,9-5,3	7/11	4/11	7/11	4/11	4/11	3/11
>5,3	2/11	4/11	3/11	5/11	4/11	6/11

* p = 0,0905 (calculado pela EEG)

Tabela 4 – Os valores de Z e p para a correlação entre as concentrações do 2,3-DPG/Hct do tempo 2 ao 6, tomando como basal o valor do tempo 1

Parâmetros	Z	p
Tempo 2/1	1,32	0,1858
Tempo 3/1	0,91	0,3600
Tempo 4/1	1,27	0,2024
Tempo 5/1	0,86	0,3917
Tempo 6/1	1,95	0,0509*

* Tendência à elevação



* $p = 0,0509$ (comparado com o primeiro dia) e $p = 0,0905$ (comparado com o grupo controle).

Figura 13 - Médias e seus respectivos desvios-padrão da concentração do 2,3-DPG/Hct nos tempos de evolução dos onze pacientes com TCE grave A área achuriada delimita o desvio-padrão da média (linha vermelha) da concentração do 2,3-DPG/Hct obtida no grupo controle ($4,6 \pm 0,7 \mu\text{mol/ml}$).

A concentração do 2,3-DPG/Hct foi mais baixa quando os pacientes haviam recebido bolsas de concentrado de hemácias nas últimas 24 horas ($Z = 3,26$ e $p = 0,0011$) e/ou tinham o Pi abaixo de 2,0mg/dl ($Z = 2,82$ e $p = 0,0049$) (Tabela – 5). As medidas precedidas de transfusão de sangue e de hipofosfatemia estão na Tab. 2.

Tabela 5 – As médias das médias diárias das concentrações do 2,3-DPG/Hct e os seus respectivos desvios-padrão (DP) das medidas não precedidas de transfusão de sangue, nem de hipofosfatemia (NPT), das com hipofosfatemia (P) e das com tansfusão (T)

	NPT	P	T
Média	5,2	4,3**	4,1*
DP	0,4	0,6	0,8

* Recebeu sangue no dia anterior

** Pi < 2,0 mg/dl

4.3- CORRELAÇÃO ENTRE A CONCENTRAÇÃO DO 2,3-DPG/Hct e a p50st

Houve uma correlação significativa entre a concentração do 2,3-DPG/ Hct e a p50st ($Z = 4,2903$ e $p = 0,0001$) (Figura 14). Os valores da p50st de cada paciente estão no apêndice 2.

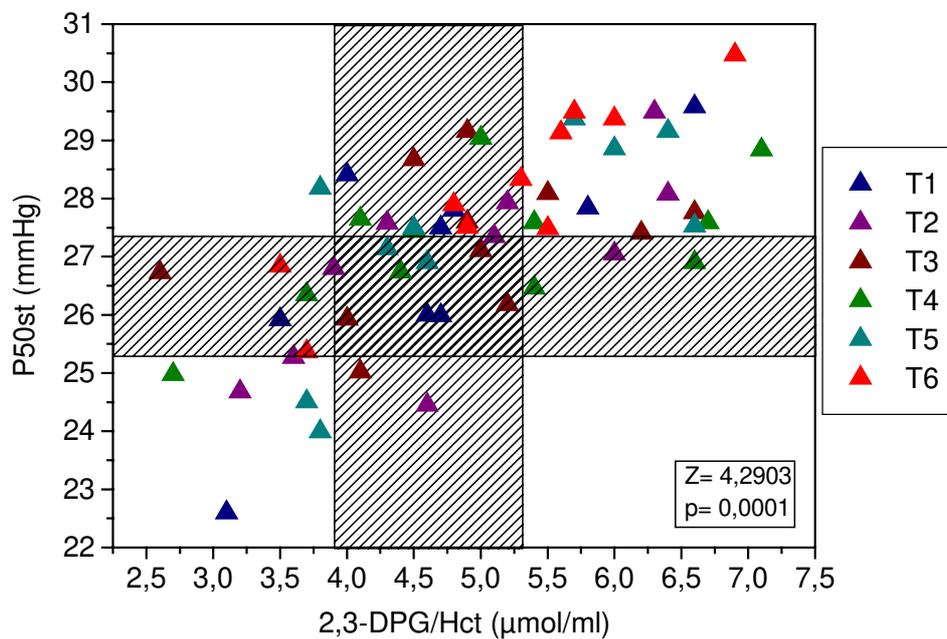


Figura 14 – Correlação entre a concentração do 2,3-DPG/Hct e a p50st de cada paciente medidas em tempos diferentes Cada cor representa um tempo diferente. As áreas achuriada delimitam os valores normais da concentração do 2,3-DPG/Hct (3,9-5,3 μ mol/mL) e/ou das p50st (25,3-27,3mmHg) pelo grupo controle.

4.4- CORRELAÇÃO ENTRE A CONCENTRAÇÃO DO 2,3-DPG/Hct, o pH e a PaCO₂

Os dados mostram que todos os pacientes foram hiperventilados em alguma fase do acompanhamento, como pode ser visto pelos valores médios da PaCO₂ e do pH, expostos nos apêndices 3 e 4, respectivamente. A ventilação mecânica foi conduzida pelo médico assistente de acordo com o quadro clínico do paciente, sem qualquer interferência do grupo de pesquisa.

Os valores médios da PaCO₂ permaneceram predominantemente abaixo de 35mmHg (Z = -3,18; p = 0,0015), como pode ser observado na Tab. 6. Enquanto, os valores médios do pH permaneceram com predominância acima 7,45 (Z = 1,99; p = 0,0467). Houve uma elevação dos valores médios do pH nos tempos 2 (p = 0,0148), 3 (p = 0,0150) e 4 (p = 0,0451) em relação ao tempo 1 (Tabela 7). Como a regulação da PaCO₂ foi ajustada de acordo com o quadro clínico do paciente, nem sempre ela foi sustentada de forma contínua. Portanto, em alguns casos houve grande variação de desvios-padrão, como pode ser confirmado no apêndice 3. Além disso, nem sempre os pacientes exibiam uma alcalose respiratória pura. Como se tratavam de pacientes críticos, alguns desenvolveram acidose metabólica concomitante, como pode ser observado pelos resultados da diferença de base relatados no apêndice 5.

Tabela 6 - Frequência das médias dos valores da PaCO₂ dos pacientes divididos em baixos (< 35mmHg), normais (35-45mmHg) e altos (> 45mmHg) em cada tempo

PaCO ₂ (mmHg)	Tempos					
	1	2	3	4	5	6
<35	7/11	8/11	9/11	10/11	10/11	8/11
35-45	3/11	2/11	2/11	1/11	1/11	3/11
>45	1/11	1/11	0/11	0/11	0/11	0/11

Tabela 7 – Frequência das médias dos valores do pH dos pacientes em cada tempo

pH	Tempos					
	1	2	3	4	5	6
<7,35	2/11	1/11	0/11	0/11	0/11	0/11
7,35-7,45	3/11	1/11	2/11	2/11	3/11	4/11
>=7,5	6/11	9/11	9/11	9/11	8/11	7/11

Como esperado, houve uma correlação positiva entre a PaCO₂ e o pH ($Z = -8,86$ e $p = 0,0001$), representada na Fig. 15. Também houve correlação entre o pH e a concentração do 2,3-DPG/Hct ($Z = 6,36$ e $p = 0,0001$), representada na Fig. 16 e entre a PaCO₂ e a concentração do 2,3-DPG/Hct ($Z = -3,75$ e $p = 0,0002$), representada na Fig. 17. Na Fig. 15 nota-se que, em alguns casos, apesar da PaCO₂ estar abaixo de 35mmHg, o pH encontra-se dentro da normalidade, expressando uma acidose metabólica compensatória, como pode ser observado nos valores concomitantes de diferença de base negativos no apêndice 5.

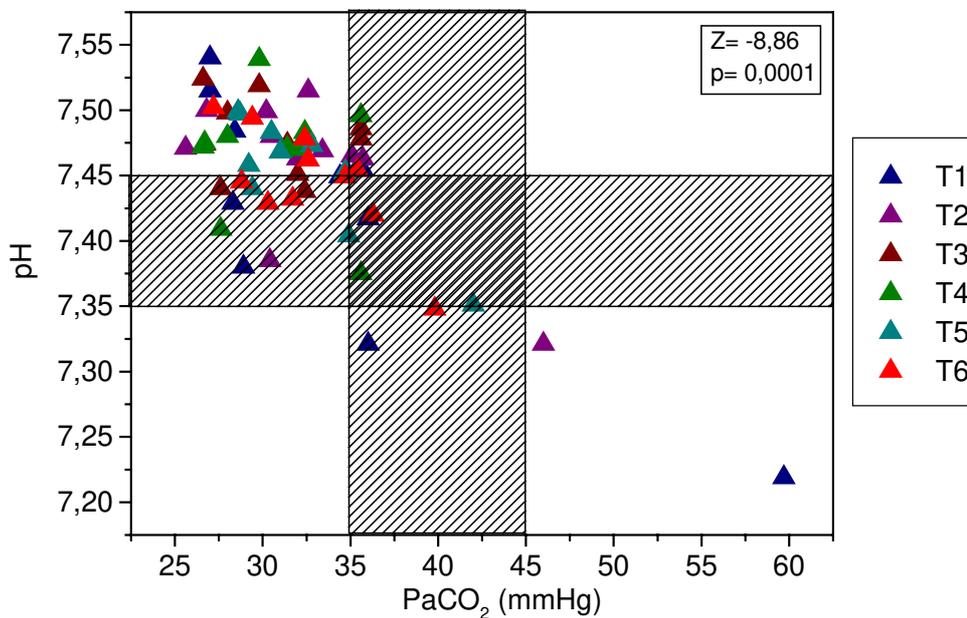


Figura 15 – Correlação entre a média diária da PaCO₂ e a média diária do pH de cada paciente medidos em tempos diferentes Cada cor representa um tempo diferente. As áreas achuriadas delimitam os valores normais da PaCO₂ (35-45 mmHg) e/ou do pH (7,35-7,45)

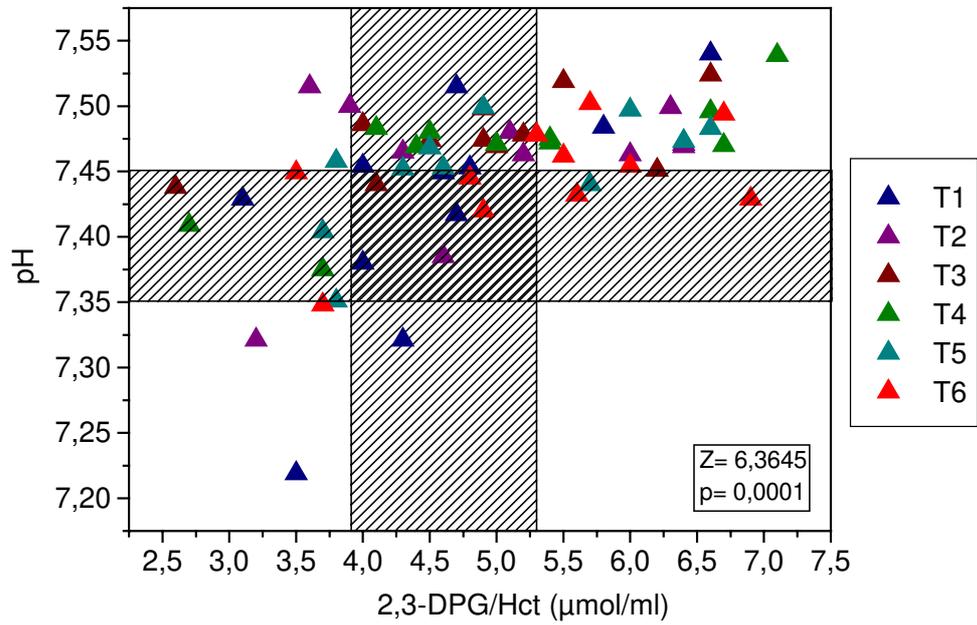


Figura 16 – Correlação entre a concentração do 2,3-DPG/Hct e a média diária do pH de cada paciente medidos em tempos diferentes Cada cor representa um tempo diferente. As áreas achuriadas delimitam os valores normais da concentração do 2,3-DPG/Hct (3,9-5,3 μ mol/ml) e/ou do pH (7,35-7,45).

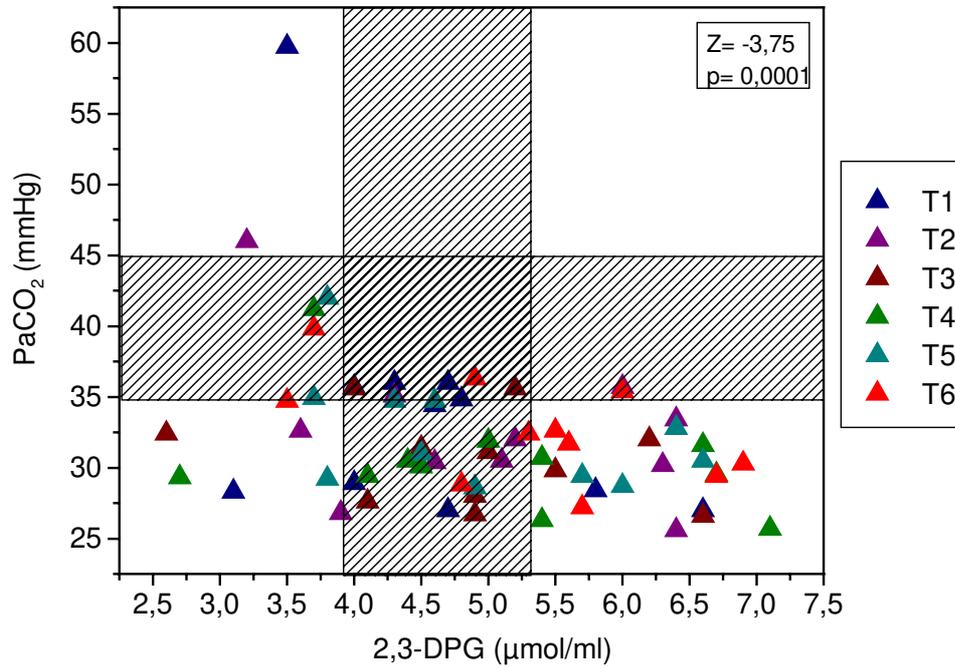


Figura 17 – Correlação entre a concentração do 2,3-DPG/Hct e a média diária da PaCO₂ de cada paciente medidas em tempos diferentes Cada cor representa um tempo diferente. As áreas achuriadas delimitam os valores normais da concentração do 2,3-DPG/Hct (3,9-5,3µmol/ml) e/ou da PaCO₂ (35-45mmHg).

4.5- DIFERENÇA ENTRE A SATURAÇÃO MEDIDA E A CALCULADA

A saturação medida foi significativamente diferente da saturação calculada ($p < 0,0001$). Quando utilizado o teste t para amostras pareadas, rejeitando a hipótese de igualdade de médias, foi encontrada uma diferença de $-0,3 \pm 2,3\%$, com os valores extremos de $-6,2$ e $+5,7\%$. A Fig. 18 mostra a correlação entre a saturação medida e a saturação calculada. Pode ser observado por uma reta de regressão linear que a saturação medida (linha tracejada) foi discretamente menor que a calculada (linha vermelha) e que quanto mais baixo o valor da saturação maior a diferença entre as variáveis. Os valores da saturação medida e calculada estão no apêndice 6.

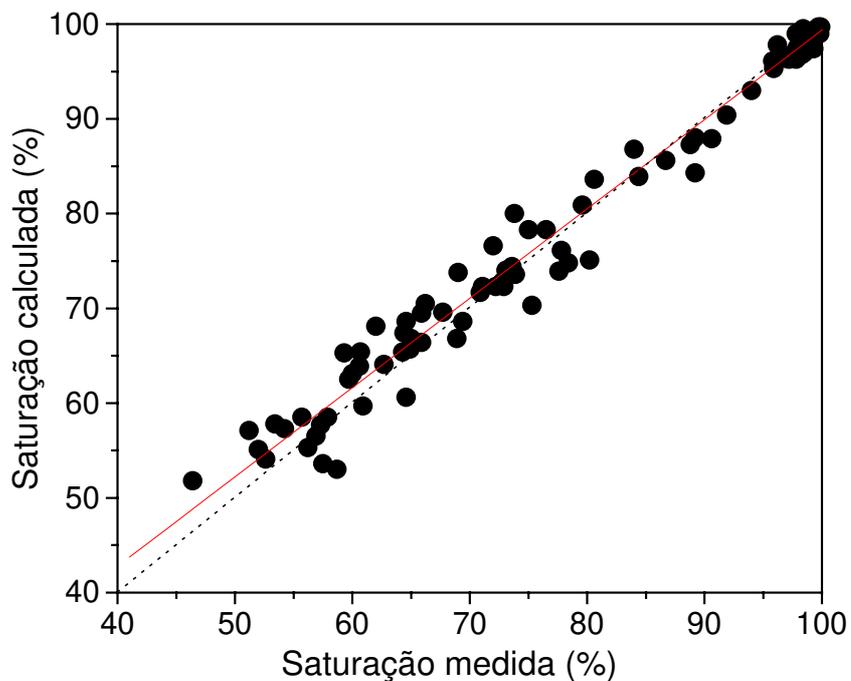


Figura 18 - Correlação entre a saturação medida e a calculada dos de pacientes

4.6- DIFERENÇA ENTRE AS ECO₂

Houve diferença significativa entre a extração cerebral de oxigênio obtida pelas saturações medidas (ECO_{2m}) e a extração cerebral de oxigênio obtida a partir das saturações calculadas (ECO_{2c}) ($Z = 2,65$ e $p = 0,008$), apesar de uma boa correlação entre essas variáveis (Figura 19). A ECO_{2m} foi 1,51% maior que a ECO_{2c}. A média aritmética e o desvio-padrão dos Δ ECO₂ (delta extração- diferença entre a ECO_{2m} e a ECO_{2c}) foi de $1,2 \pm 3,1\%$. Os valores da ECO_{2m}, da ECO_{2c} e do Δ ECO₂ de cada paciente são apresentados no apêndice 6. A variação do Δ ECO₂ foi tanto negativa como positiva (-6,2 a +6,9%). Houve uma correlação positiva entre a concentração do 2,3-DPG/Hct e o Δ ECO₂ ($Z = 5,3629$ e $p = 0,0001$) e entre o Δ ECO₂ e a p50st ($Z = 14,02$ e $p = 0,0001$) (Figuras 20 e 21, respectivamente). Os valores da ECO₂ estão no apêndice 6.

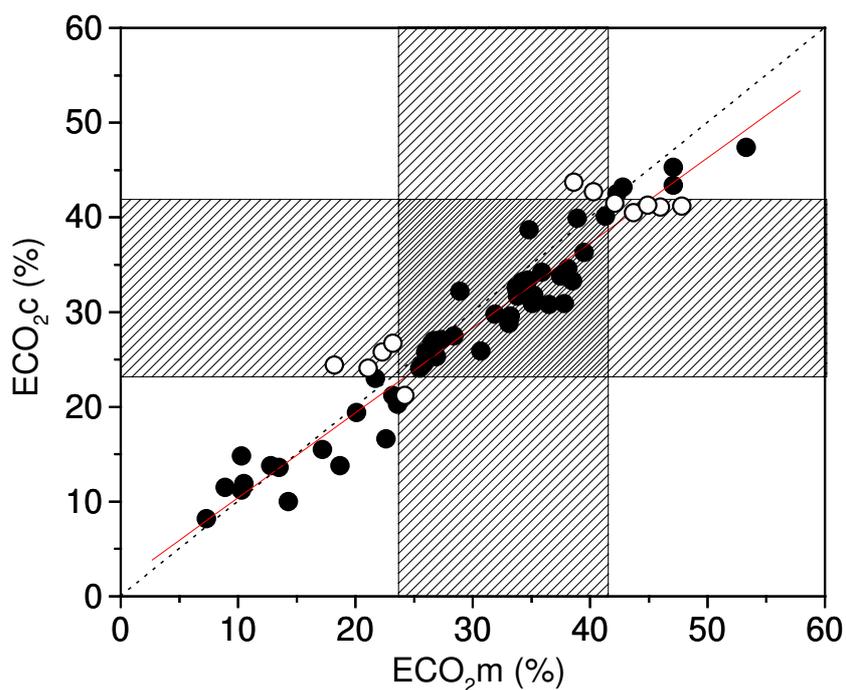


Figura 19 – Correlação entre ECO_{2m} e ECO_{2c} dos pacientes Os pontos abertos representam aquelas situações onde a ECO_{2c} está dentro de limite de segurança (24 a 42 %) e a ECO_{2m} está fora desse limite ou vice-versa.

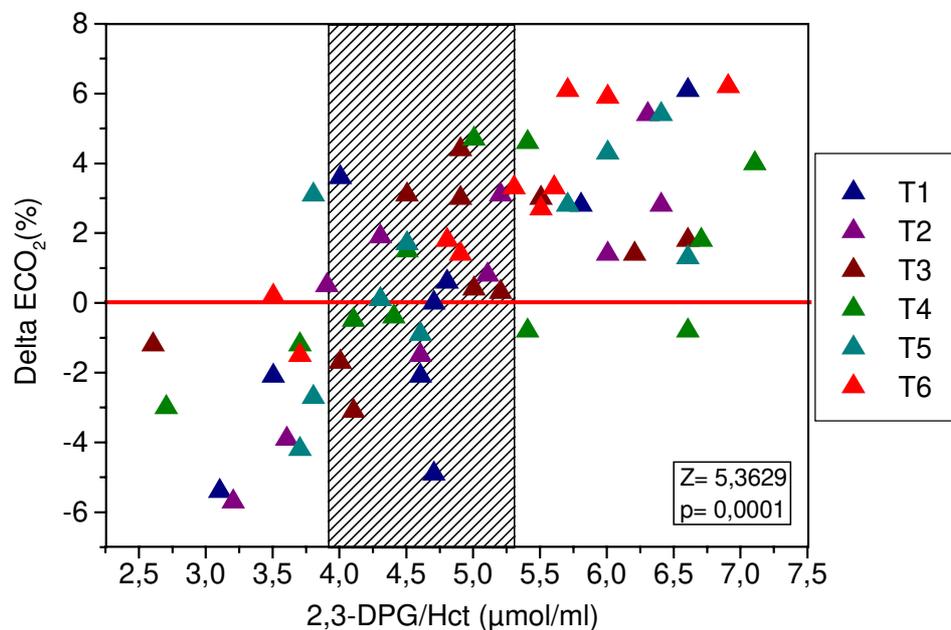


Figura 20 – Correlação entre a concentração do 2,3-DPG/Hct e o ΔECO_2 de cada paciente medidos em tempos diferentes Cada cor representa um tempo diferente. A área achuriada delimita os valores normais da concentração do 2,3-DPG/Hct (3,9-5,3 $\mu\text{mol/ml}$) e a linha vermelha corresponde ao ΔECO_2 igual a zero.

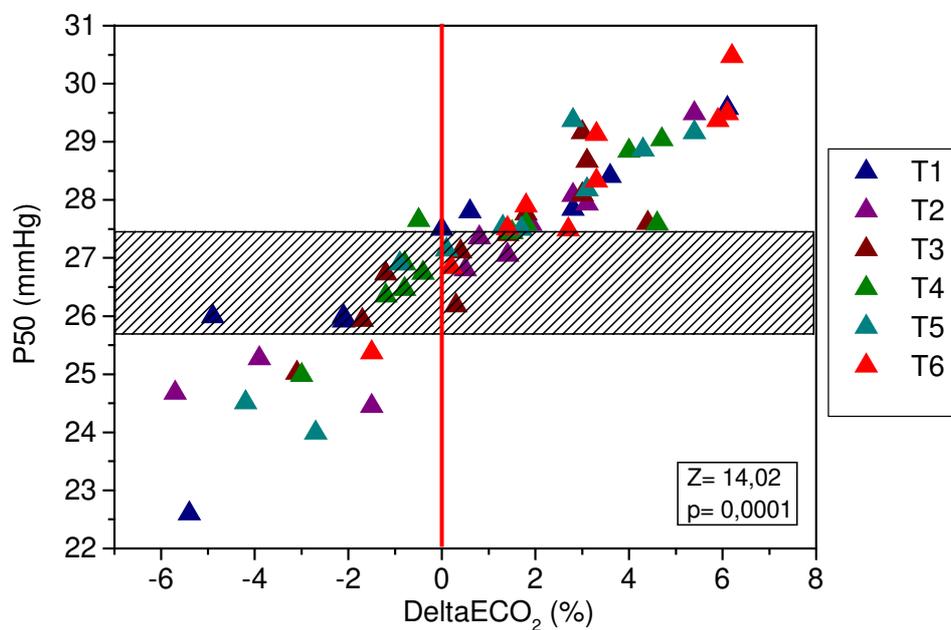


Figura 21 – Correlação entre a p50st e o ΔECO_2 de cada paciente medidos em tempos diferentes. Cada cor representa um tempo diferente. A área achuriada delimita os valores normais da p50st (25,3-27,3mmHg) e a linha vermelha corresponde ao ΔECO_2 igual a zero.



5- DISCUSSÃO

A concentração do 2,3-DPG nos eritrócitos tem uma importante função no transporte de oxigênio para os tecidos. Sabe-se que, quando a concentração desse composto fosforilado encontra-se abaixo do normal nos eritrócitos há um aumento da afinidade do oxigênio pela hemoglobina (BENESCH e BENESCH, 1967; CHANUTIN e CURNISH, 1967). Em situações de hipóxia, foi observado um aumento da concentração do 2,3-DPG nos eritrócitos (VANUXEM et al., 1975; HUMPELER et al., 1980; WINSLOW et al., 1981; CARLONE et al., 1982; SAMAJA et al., 1993; SAMAJA et al., 1997). Acredita-se que, nessa situação, o aumento na concentração do 2,3-DPG funcione como um compensador, diminuindo a afinidade do oxigênio pela hemoglobina e, desta forma, facilitando o aporte de oxigênio para os tecidos. A alteração do pH intra-eritrocitário é apontada como o principal mecanismo mediador de alterações da concentração do 2,3-DPG.

No presente trabalho foi observada uma correlação entre as alterações do pH e as concentrações do 2,3-DPG. Porém, as alterações do pH e da concentração do 2,3-DPG/Hct ocorreram de forma individual e aleatória com aumentos e reduções. Os dados, quando avaliados agrupados e de forma longitudinal, apresentaram os valores médios do pH predominantemente alcalinos, enquanto os valores da concentração do 2,3-DPG/Hct permaneceram predominantemente dentro da normalidade (Tabelas 7 e 3, respectivamente).

BELLINGHAM et al. (1971) produziram situações de alcalose e acidose metabólicas em quatro indivíduos saudáveis. Eles observaram que em situação de alcalose metabólica havia um aumento da concentração do 2,3-DPG nos eritrócitos. Fenômeno inverso foi demonstrado em estados de acidose metabólica. CARLONE et al. (1982) estudaram 20 pacientes com insuficiência respiratória crônica associada a distúrbio de alcalose – respiratória ou metabólica – e observaram um aumento na concentração do 2,3-DPG nos eritrócitos. Outras pesquisas realizadas em pacientes com doenças crônicas também identificaram alterações na concentração do 2,3-DPG nos eritrócitos correlacionadas com modificações do pH (FARBER et al., 1981; VANUXEM et al., 1975; ESPINÓS et al., 1982). Nesses, os distúrbios respiratório ou metabólico, foram mantidos por um período prolongado. No presente estudo, apesar de os valores médios do pH se

mostrarem alcalinos, pôde ser visto, em algumas ocasiões, pelos grandes desvios-padrão correspondentes, que esta alcalose não foi mantida constante (Apêndice 4).

O tempo necessário para que ocorra uma alteração do 2,3-DPG/Hct depois de instalada uma situação de alcalose ou acidose não está bem determinada na literatura. VENUXEM et al. (1975) demonstraram alteração da concentração do 2,3-DPG apenas em distúrbios de acidose ou alcalose crônicos, pois quando esses distúrbios foram agudos (período entre 24 a 48 horas), a concentração do 2,3-DPG estava normal. Contrariamente, BELLINGHAM et al. (1971) revelaram que a concentração do 2,3-DPG não se alterou nas primeiras quatro horas, porém após 48 horas já havia uma alteração significativa. Em 12 pacientes, em choque de várias etiologias, a concentração do 2,3-DPG foi medida de seis em seis horas por CHILLAR et al. (1971). Nas primeiras 12 horas a concentração do 2,3-DPG não se alterou significativamente, mas caiu ou já estava baixa em pacientes com acidose. A alteração na concentração do 2,3-DPG nos eritrócitos de macacos foi confirmada uma hora após a hiperventilação (VALERI et al., 1975). Diversos estudos realizados em indivíduos vivendo em elevadas altitudes (HUMPELER et al., 1980; WINSLOW et al, 1981; SAMAJA et al., 1993; SAMAJA et al., 1997) também observaram um aumento na concentração do 2,3-DPG nos eritrócitos. Nessa situação, outros mecanismos em conjunto com as alterações do pH foram usados para explicar a elevação do 2,3-DPG, tais como a policitemia. No estudo de HUMPELER et al. (1980), a alteração do 2,3-DPG foi vista após um período de três horas. Nos realizados por SAMAJA et al. (1993 e 1997), a medida foi realizada num período maior que uma semana. Outras pesquisas (STAUBLI et al., 1985; PALEOLOGOS et al., 2000), provocando alcalose respiratória em voluntários saudáveis, não conseguiram demonstrar uma variação da concentração do 2,3-DPG nos eritrócitos. Porém, o tempo de hiperventilação promovido nessas pesquisas era, no máximo, de vinte minutos. No presente estudo, a concentração do 2,3-DPG/Hct foi medida a cada 24 horas e o tempo em que os pacientes permaneceram hiperventilados variou de acordo com o seu quadro clínico. Contudo, foram observados limites da concentração do 2,3-DPG/Hct de 2,7 a 7,1 μ mol/ml e uma correlação dessa variável com o pH, comprovando que ocorreram alterações de forma individual (Tabela 2 e Figura 16, respectivamente).

O motivo pelo qual os pacientes não foram hiperventilados de forma contínua ou por um tempo predeterminado, está no fato de que o estudo foi de observação e a condução da ventilação mecânica foi realizada pelo médico assistente e foi baseada no quadro clínico do paciente por um protocolo de ventilação otimizada.

Durante décadas, a hiperventilação foi usada de forma indiscriminada para o controle e a prevenção da hipertensão intracraniana em pacientes vítimas de TCE grave (BACKER e GARDNER, 1985; HINDS, 1987). Os valores da pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial eram mantidos entre 20 e 30mmHg. A partir da década de 1980, o uso indiscriminado da hiperventilação passou a ser criticado, pois a redução do FSC poderia produzir ou exacerbar uma isquemia cerebral pós-traumática. Atualmente, a hiperventilação não é mais utilizada de forma profilática no tratamento do TCE grave. Contudo, em casos em que a hipertensão intracraniana é refratária a outros tratamentos, a hiperventilação é indicada desde que seja utilizado o cateter de bulbo jugular para manter a ECO_2 dentro de limites seguros (GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF SEVERE HEAD INJURY..., 1996; ON GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF THE SEVERE HEAD INJURY, 1997).

É importante lembrar que o valor do FSC, por si só, não é adequado para determinar se a hiperventilação é deletéria. Um aumento na ECO_2 pode ser suficiente para atender à demanda metabólica do tecido nervoso cerebral. Nesse caso, a taxa metabólica do consumo de oxigênio ($TCCO_2$) permanece preservada. Durante a hiperventilação extrema, o FSC pode cair a um ponto onde o aumento da ECO_2 não é mais suficiente para atender ao metabolismo cerebral e a $TCCO_2$ fica comprometida. Nessa situação, há uma real probabilidade de lesão tissular cerebral. O uso da ventilação mecânica para controle da hipertensão intracraniana, mantendo-se a ECO_2 dentro de limites seguros (24 a 42%), é atualmente denominada de ventilação otimizada (CRUZ et al., 1992b; FALCÃO et al., 2000a). Desta forma, o ajuste da ventilação mecânica desses pacientes foi feito com o objetivo de controlar a hipertensão intracraniana e manter a ECO_2 dentro de limites seguros. Portanto, apesar das médias diárias do pH e da PCO_2 apontarem para uma alcalose respiratória nestes pacientes, essa alcalose não foi sustentada de forma permanente durante todo o período de estudo. Isto pode ser comprovado pelas magnitudes de desvios-padrão

dessas variáveis (Apêndices 3 e 4). Como se tratava de pacientes críticos, era comum encontrar concomitantemente uma acidose metabólica, quer seja por complicação clínica como a sepse, quer por uma compensação renal o que reduz o valor do pH.

Além de intermitência de hiperventilação norteada por protocolo e de associação de eventual componente metabólico, outros fatores também são apontados como importantes variáveis por manterem os valores da concentração do 2,3-DPG/Hct mais baixos do que o esperado. Estes fatores são a transfusão sanguínea e a hipofosfatemia.

No sangue estocado há uma redução dos níveis do 2,3-DPG/Hct. Como pode ser visto pela Tab. 2, cinco dos pacientes receberam transfusão de sangue. Ao todo, eles receberam 18 bolsas de concentrado de hemácias. O tempo de estoque das bolsas era de mais de seis dias, sendo que 10% tinham 18 dias e 60% tinham mais de 20 dias de preservação no banco de sangue. Cada paciente recebeu duas ou mais unidades de concentrado de hemácias. A substância usada para conservação foi citrato-fosfato-dextrose-adenina (CPDA-1), que supostamente viabiliza o sangue para transfusão por 35 dias. Estudos que mediram a concentração do 2,3-DPG em reservatórios de concentrados de hemácias conservados com o CPDA-1 mostram que há uma degradação durante o período de estoque. Nesses estudos existe discrepância quanto à quantidade de 2,3-DPG que se degrada a cada semana. A degradação fica em torno de 40% e 60% na segunda semana, de 70% e 90% na terceira semana e 90% ou mais da quarta semana em diante (KREUGER et al., 1975; MOORE et al., 1981; MOROFF e DENDE, 1983; ZELLER et al., 1985). Pode-se atribuir a variação desses valores à diferença da metodologia utilizada para a medida do 2,3-DPG e também ao tempo em que o sangue foi manipulado antes de ser armazenado (MOROFF et al., 1984; MOROFF e DENDE, 1983).

HEATON et al. (1989) avaliaram a regeneração da concentração do 2,3-DPG nos eritrócitos após a transfusão de sangue. A pesquisa foi realizada com voluntários que receberam uma bolsa de sangue estocado por 35 dias. Quando utilizado o CPDA-1 como substância conservadora, eles descrevem uma degradação importante da concentração do 2,3-DPG/Hb contidos nos recipientes para valores quase insignificantes. Após a transfusão, os indivíduos também tiveram uma degradação importante dos níveis do 2,3-DPG nos eritrócitos. Após um período de sete horas, 50% da concentração do 2,3-DPG já havia sido

restaurada, mas a completa restauração só foi observada após um período de 48 horas. TERZI (1983) também relatou redução na concentração do 2,3-DPG em pacientes no pós-operatório imediato de cirurgia cardíaca atribuída à transfusão de sangue. A queda, que ocorre no pós-operatório imediato, teve uma tendência ao retorno à normalidade no primeiro dia. Os dados do presente estudo mostram que as medidas da concentração da concentração do 2,3-DPG/Hct precedidas de transfusão de sangue (até 24 horas antes) foram mais baixas quando comparadas com as medidas não precedidas de transfusão (Tabela 5). Isso revela que a transfusão de sangue foi provavelmente um fator contribuinte para que a concentração do 2,3-DPG/Hct estivesse mais baixa do que o esperado.

Outro fator que também exerce influência sobre o metabolismo do 2,3-DPG é a existência de hipofosfatemia. A redução do Pi sérico pode causar uma queda do 2,3-DPG por diminuir a formação de seu substrato, o 1,3-DPG, e, ao mesmo tempo, por aumentar a degradação do 2,3-DPG (LARSEN et al., 1996). Os limites da normalidade para os níveis séricos do Pi variam entre 2,5 a 4,5mg/dl. Os níveis sanguíneos do Pi podem não refletir o estoque do organismo e a sua interpretação se torna mais difícil porque pode apresentar grande variação diurna, considerada normal (KEMP et al., 1992). Os sintomas clínicos da hipofosfatemia são observados quando o Pi sérico está abaixo de 2,0mg/dl (AUBIER et al, 1985; SOLOMON e KIRBY, 1990). Porém, a hipofosfatemia só é descrita como grave quando o Pi sérico é inferior a 1,0mg/dl (MARIK e BEDIGIAN, 1996; WEISINGER e BELLORIN-FONT, 1998). Para a correlação dos dados, foi considerada a hipofosfatemia quando os valores séricos estavam abaixo de 2,0mg/dl e está indicada a sua reposição (ROSEN et al., 1995; MARIK e BEDIGIAN, 1996). A hipofosfatemia foi encontrada em sete dos 11 pacientes (Tabela 2). PAS'KO e VOLOSHENIUK (1990) identificaram hipofosfatemia grave em 74% dos pacientes com TCE grave, de um total de 78 pacientes estudados. KING et al. (1971) também observaram uma alteração do Pi sérico em cinco de sete pacientes com TCE grave. Mais recentemente, POLDERMAN et al. (2000) também relataram a associação de hipofosfatemia em pacientes com TCE grave.

No presente estudo, quando a hipofosfatemia esteve presente, a concentração do 2,3-DPG/Hct foi mais baixa do que as medidas em que a hipofosfatemia não foi identificada (Tabela 5). Este fato está de acordo com o encontrado por SHELDON e

GRZYB (1975), em que pacientes com hipofosfatemia apresentaram os níveis de ATP e de 2,3-DPG/Hb baixos ou no nível basal. Eles também encontraram uma correlação positiva entre o 2,3-DPG/Hb e o Pi sérico durante o pico e na recuperação da hipofosfatemia. PAS'KO e VOLOSHENIUK (1990) também observaram que quanto menor o Pi sérico, menor a concentração de 2,3-DPG e de ATP nos eritrócitos. Curiosamente, CLERBAUX et al. (1992) demonstraram que o Pi tem um efeito direto sobre a curva de dissociação da hemoglobina, independente da alteração ocasionada pelo 2,3-DPG, um fato que merece estudos mais abrangentes.

Várias são as causas que podem levar o paciente grave a desenvolver hipofosfatemia. Particularmente no TCE, algumas situações são citadas. A alcalose respiratória é uma das causas apontadas (VINCENEUX, 1979; HOPPE et al., 1982; BRAUTBAR et al., 1983; BAKER, 1985; WEISINGER e BELLORIN-FONT, 1998). Porém, uma marcante hipofosfatemia tem sido vista somente quando a hiperventilação está associada à administração endovenosa de glicose (MOSTELLAR e TUTTLE, 1964; BRAUTBAR et al., 1983). O desvio do fosfato do sangue para dentro da célula é atribuído a dois mecanismos: primeiro, ao aumento da atividade glicolítica, em resposta ao aumento do pH intracelular induzido pela alcalose respiratória. Em segundo lugar, a uma elevação do nível sanguíneo de insulina, pela infusão de glicose, que promove uma migração de fósforo para dentro da célula (BRAUTBAR et al., 1983). Recentemente, em voluntários sadios, têm-se demonstrado que quanto maior o tempo de hiperventilação (STAUBLI et al., 1985), ou quanto mais profunda a hipocapnia, maior é a queda do fosfato inorgânico sérico, principalmente quando associado à infusão de glicose (PALEOLOGOS et al., 2000). HOPPE et al. (1982) observaram que, no rim, a resposta para a alcalose respiratória consiste num aumento da reabsorção do fosfato independente da sua concentração no plasma. Ou seja, a alcalose reduz a excreção urinária do fosfato. Em pacientes com TCE grave, PAS'KO E VOLOSHENIUK (1990) demonstraram que o Pi sérico foi mais baixo em pacientes com hipocapnia. A hipofosfatemia nesses pacientes também foi atribuída à reposição insuficiente de fosfato na nutrição parenteral, assim como à perda de fosfato na urina.

O uso de diuréticos leva a um aumento da excreção renal de fosfato, podendo levar à moderada hipofosfatemia (KNOCHEL, 1977; VINCENNAUX, 1979). Esse efeito, causado por um diurético osmótico como o manitol, é polêmico (MAESAKA et al., 1976; VINCENNAUX, 1979; DONHOWE et al., 1981). KING et al. (1971) analisaram as perdas urinárias de eletrólitos em pacientes com TCE grave e observaram que a excreção de fosfato é maior no primeiro dia após o trauma, com uma redução notável nos dias seguintes, não havendo correlação entre a perda de Pi e o volume urinário. PAS'KO e VOLOSHENIUK (1990) relataram grandes perdas de fosfato na urina em pacientes com TCE grave, mas não fizeram correlação deste com o débito urinário. POLDERMAN et al. (2000) apontaram a poliúria como causa da hipofosfatemia em seus pacientes, devido ao uso de manitol, porém eles não mediram o fosfato urinário.

A expansão volêmica também é citada na literatura como fator que induz a redução do Pi sérico por aumentar a sua excreção renal (KNOCHEL, 1977; VINCENNAUX, 1979; WEISINGER e BELLORIN-FONT, 1998). A sepse também é outra causa bem descrita na literatura como desencadeadora da hipofosfatemia, à qual foi atribuída maior risco de óbito (BOLLAERT et al., 1995; BARAK et al., 1998).

A análise preliminar de alguns dados deste projeto (TORRES et al., 2002) revela que em 14 pacientes com TCE grave houve uma correlação inversa entre o pH e o Pi sérico. Porém, outros fatores, como a quantidade de manitol administrada, o balanço hídrico, um período de jejum superior a 48 horas e a sepse, não apresentaram correlação com os níveis de Pi sérico. O único fator que ficou evidenciado como desencadeador da hipofosfatemia nesses pacientes foi a hiperventilação associada à infusão de glicose, já que todos haviam recebido solução isotônica glicosada. Também foi observado nesse mesmo estudo (TORRES et al., 2002) que o Pi sérico foi significativamente mais baixo no grupo que faleceu quando comparado com os sobreviventes.

Em outro estudo realizado em um laboratório verificou-se a correlação entre a SO_2 e a PO_2 em 11.723 amostras de sangue arterial e de sangue venoso de pacientes internados no HC da Unicamp (TORRES et al, 2001a). Os resultados da correlação entre essas duas variáveis resultou na figura apresentada a seguir (Figura 22).

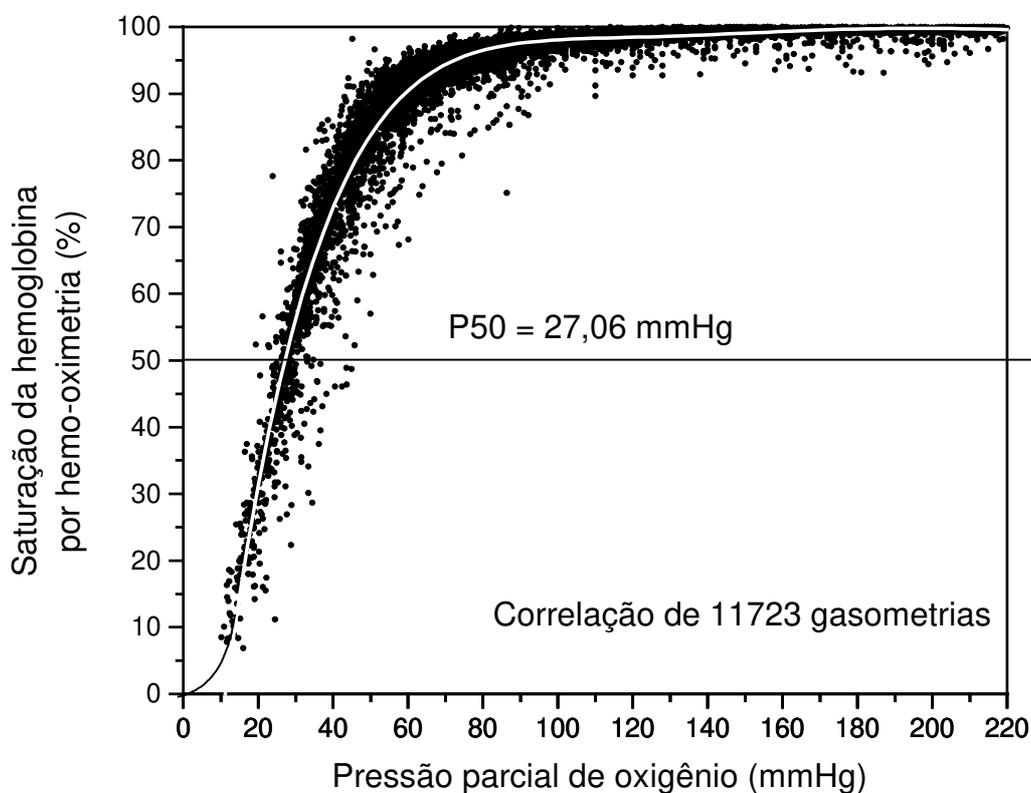


Figura 22 - Correlação entre a PO_2 e a SO_2 medida pelo hemo-oxímetro do equipamento ABL-700

Uma curva polinomial foi ajustada aos dados obtendo-se a curva de dissociação da hemoglobina média para todos os pacientes. A $P50$ *in vivo* foi de aproximadamente 27,06mmHg, muito próxima do normal. Como se tratava de pacientes internados que realizaram as gasometrias por algum fator relacionado com a doença de base, a dispersão dos dados em torno da curva média é explicada pela influência do pH, da PCO_2 e da temperatura. Para avaliar a possível influência de outros fatores que não o pH, a PCO_2 e a temperatura do paciente, na determinação do deslocamento da curva de dissociação da hemoglobina em pacientes internados, foram realizadas gasometrias e hemo-oximetrias de 3.107 amostras de sangue arterial coletadas de outubro de 1997 a novembro de 1998

(TORRES et al., 2001b). A SO_2 , além de medida por hemo-oximetria, também foi calculada pela equação de Kelman (KELMAN, 1966; TERZI et al., 1974). A correlação entre a saturação medida e a calculada foi boa ($R = 0,97719$). Entretanto, alguns dados individuais apresentaram significativa dispersão, principalmente nos níveis mais baixos de saturação do sangue. Foi observado que nos níveis mais elevados de PCO_2 havia uma maior diferença entre as duas variáveis. Assim, enquanto para amostras de sangue com PCO_2 entre 30 e 50mmHg a diferença entre a saturação medida e calculada (ΔSaO_2) era de $-0,66 \pm 1,62\%$, com PCO_2 acima de 80mmHg ela passava para $9,26 \pm 1,0\%$ (Figura 23).

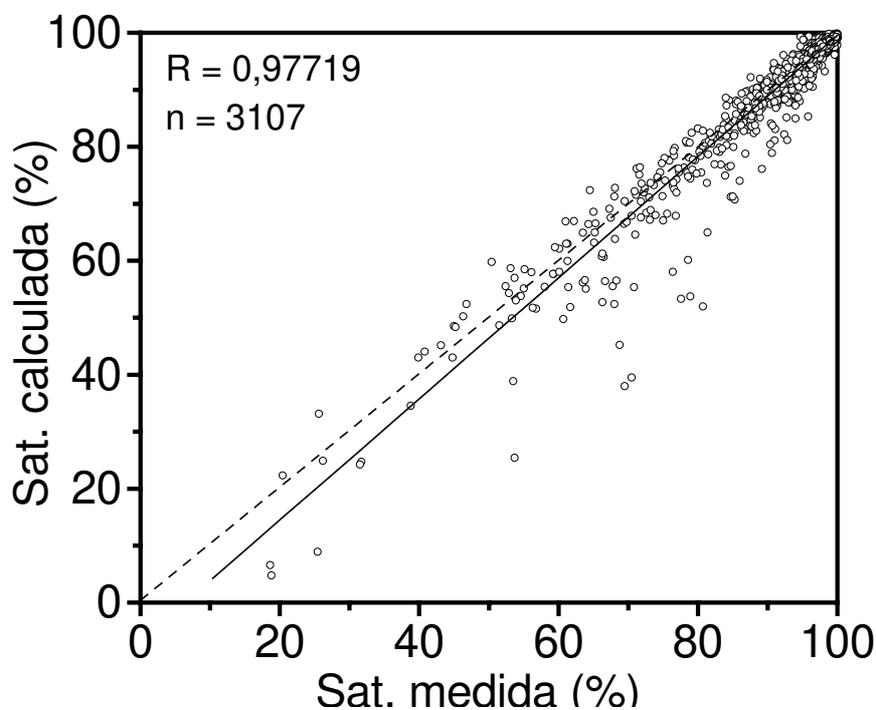


Figura 23 - Correlação entre a saturação da hemoglobina calculada e a saturação da hemoglobina medida por hemo-oximetria pelo equipamento ABL-700

Em pacientes críticos, nem sempre a saturação calculada a partir da PO_2 , corrigida para valores de pH, PCO_2 e temperatura do paciente expressa a real saturação da hemoglobina. Outros fatores não evidentes, como alterações nos níveis sanguíneos de 2,3-DPG, podem estar atuando como mecanismos primários ou como resposta compensadora do sangue, facilitando ou dificultando o transporte de O_2 .

Há evidência na literatura de que o cálculo da saturação da hemoglobina a partir da PO_2 no sangue pode ser significativamente diferente da saturação da hemoglobina diretamente medida por hemo-oximetria. JOHNSON et al. (1993) observaram que a discrepância entre essas variáveis exibiu limites de concordância (média \pm 2DP) de -2,26% para +0,70% para amostras de sangue arterial e de -5,52% a +4,96% para as amostras venosas correspondentes. Da mesma forma, CIESLINSKI et al. (1995) verificaram que as saturações calculadas eram mais elevadas que as diretamente medidas, a diferença média estando ao redor de 5,9% (\pm 8,03%), com limites entre -10,4 e +37%. Também confirmaram que as diferenças eram mais acentuadas nos níveis de saturação inferiores a 65%. Os dados dos pacientes do presente estudo revelaram uma diferença média mais modesta entre a saturação medida e calculada, de -0,3% \pm 2,3%. Porém, os valores extremos dessa diferença se situaram entre -6,2 e +5,7% e, quanto mais baixa a saturação, maior foi a diferença entre as variáveis (Figura 18). Dada a peculiar configuração da curva de dissociação da hemoglobina, os valores das diferenças de saturação são maiores onde a curva é verticalizada, correspondendo a saturações mais baixas.

Também BREUER et al. (1984) concluíram que diferenças significativas nas medidas e cálculos da saturação de hemoglobina ocorrem principalmente em baixos níveis de saturação, pois, a despeito de uma aceitável correlação, existem discrepâncias individuais. Como consequência, os dados de consumo e extração de oxigênio sistêmico pelo princípio de Fick têm sido criticados quando são utilizados valores de saturação da hemoglobina calculada e não medida diretamente (CIESLINSKI et al, 1995; MYBURGH, 1992; NIERMAN e SCHECHTER, 1994). O efeito da variação da saturação da hemoglobina se reflete em variações de até -43,2 a 36,0 ml/min no consumo sistêmico de oxigênio, segundo JOHNSON et al. (1993). MYBURGH (1992) observou que o consumo médio de oxigênio (VO_2) obtido pelo método Fick utilizando a saturação calculada foi

significativamente maior que o medido por calorimetria indireta ou o calculado pelo método de Fick utilizando a saturação medida. A correlação foi pobre e limites amplos de correlação (-118 a +350ml/min) ficaram demonstrados. NIERMAN e SCHECHTER (1994) também concluíram que, se necessário o cálculo do consumo de oxigênio sistêmico, a saturação da hemoglobina deve ser diretamente medida. Embora não existam estudos comparando extração cerebral de oxigênio em pacientes com TCE grave, é possível inferir que as mesmas considerações aplicadas ao consumo e extração de oxigênio sistêmico, como relatadas na literatura, se apliquem à extração cerebral de oxigênio.

No presente estudo houve uma diferença significativa entre a ECO_{2m} e a ECO_{2c} , de $1,2 \pm 3,1\%$. Os valores extremos do ΔECO_2 foram -6,2 e +6,9 pontos percentuais. Houve boa correlação ($R = 0,90$) entre o ΔECO_2 e a variação da $p50st$, que, nesta casuística, variou da 22,60 a 30,47mmHg. Pela reta de regressão, a um ΔECO_2 de zero corresponde uma $p50st$ de 26,76mmHg, isto é, uma $p50$ considerada normal (Figura 21). Essa alta correlação entre o ΔECO_2 e a $P50st$ pode representar uma relação matemática entre os algoritmos. Houve também uma correlação positiva entre a concentração do 2,3-DPG/Hct e o ΔECO_2 , confirmando que um dos fatores responsáveis pela diferença entre a saturação medida e a calculada é a concentração do 2,3-DPG nos eritrócitos (Figura 20). Portanto, torna-se imperativo o uso de saturação de hemoglobina medida diretamente por hemo-oximetria quando do cálculo da extração cerebral de oxigênio.

Efetivamente, as variações da concentração do 2,3-DPG/Hct que ocorreram nesta casuística tiveram uma expressão fisiológica manifesta no correspondente deslocamento da curva de dissociação da hemoglobina, expressos tanto pela $P50st$ como pelo ΔECO_2 . Entretanto, não foi possível associar um aumento progressivo da concentração do 2,3-DP/Hct no curso do tratamento à suposta hiperventilação terapêutica. Decorre que, apesar das médias diárias de todos os pacientes apontarem para uma alcalose respiratória (pH elevado e PCO_2 baixo), essa alcalose não foi sustentada de forma permanente durante todo o período de estudo, o que pode ser comprovado pelas variações diárias desses parâmetros expressos pelas magnitudes de seus desvios-padrão. Contudo, foi possível demonstrar neste trabalho uma correlação entre as variações do pH e as correspondentes

medidas da concentração do 2,3-DPG/Hct. Quanto maior o pH maior o nível de 2,3-DPG/Hct. Esse mecanismo de adaptação a uma variação flutuante de pH do sangue foi, provavelmente, o fator mais importante no aumento não sustentado do 2,3-DPG/Hct associado à ventilação otimizada. A transfusão de sangue e a hipofosfatemia também contribuíram para que a concentração do 2,3-DPG/Hct não se elevasse de forma sustentada durante os seis dias de avaliação.

A despeito de não ter sido demonstrado o aumento progressivo da concentração do 2,3-DPG/Hct pelos motivos apresentados, foi possível demonstrar uma grande variação da concentração do 2,3-DPG/Hct nos dados individuais colhidos nestes pacientes com TCE grave. Essas variações na concentração do 2,3-DPG/Hct (baixo e alto) se correlacionaram com a P50st ($p < 0,05$). Essa correlação com a posição instantânea da curva de dissociação da hemoglobina atesta a confiabilidade das medidas da concentração do 2,3-DPG/Hct. Igual correlação foi obtida com a medida do ΔECO_2 , uma variável análoga à P50st.

A importância desta observação não pode ser subestimada. Variações temporais da concentração do 2,3-DPG/Hct influem na posição da curva de dissociação de hemoglobina e, conseqüentemente, no cálculo da ECO_2 . Quando a saturação da hemoglobina é calculada a partir da PO_2 e ajustada de acordo com o pH, a PCO_2 e a temperatura do paciente, assume-se que a concentração do 2,3-DPG/Hct e a P50st sejam normais. Isso não se mostrou verídico, pois, neste trabalho, tanto a concentração do 2,3-DPG/Hct como a P50 variaram de 2,7 a 7,1 $\mu\text{mol/ml}$ e de 22,60 a 30,47 mmHg, respectivamente.

Por esse motivo, o ΔECO_2 variou de -6,2 a 6,9 %. Como a ECO_2 é uma variável utilizada no protocolo terapêutico do TCE com hipertensão intracraniana para ajustar a ventilação mecânica do paciente, é importante que a ECO_2 seja um dado fiel da real extração cerebral do oxigênio. Na hipótese de estar a ECO_2c dentro de valores considerados seguros (24-42%), porém estando, a real saturação fora desses limites, condutas clínicas inadequadas poderão ser tomadas. Por exemplo, uma ECO_2c de 39% e uma ECO_2m de 45%. Neste caso, se o terapeuta estiver se baseando pela ECO_2c , nenhuma medida necessitaria ser tomada. Contudo, com a ECO_2m de 45%, uma real situação de

isquemia cerebral poderia estar ocorrendo, indicando ao terapeuta a imediata redução do volume minuto do ventilador.

Conclui-se, portanto, que para o cálculo da ECO_2 deva sempre ser empregada a saturação da hemoglobina medida por hemo-oximetria, tanto no sangue venoso como no sangue arterial. A não observância desse princípio poderá determinar um valor da ECO_2 incorreta, por não levar em consideração as variações da concentração do 2,3-DPG/Hct e da $P50_{st}$, como ficou demonstrado neste trabalho.



6- CONCLUSÕES

Embora não pudesse ser demonstrado um aumento sistemático do 2,3-DPG, associado ao tempo de hiperventilação, houve variações individuais da concentração do 2,3-DPG/Hct associadas aos níveis de pH e de PaCO₂ assim como a outros fatores, tais como a hipofosfatemia e a transfusão de sangue. As variações da concentração do 2,3-DPG/Hct interferem na saturação da hemoglobina calculada e, conseqüentemente, no cálculo da extração cerebral de oxigênio.



***7- REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS***

ANDREWS, P.J.; DEARDEN, N.M.; MILLER, J.D. Jugular bulb cannulation: description of a cannulation technique and validation of a new continuous monitor. **Br J Anaesth**, 67:593-58, 1991.

AUBIER, M.; MURCIANO, D.; LECOQUIC, Y.; VIRES, N.; JACQUENS, Y.; SQUARA, P. et al. Effect of hypophosphatemia on diaphragmatic contractility in patients with acute respiratory failure. **N Engl J Med**, 313:420-4, 1985.

BAIA, L.L. **As equações de estimação generalizadas e aplicações**. Campinas, 1997 (Dissertação – Mestrado – Universidade Estadual de Campinas).

BACKER, D.P.; GARDNER, S. Intensive management of head injury. In: WILKINS, R. H.; RENGACHARY, S.S. **Neurosurgery**. New York: McGraw-Hill, 1985. Vol 2, p.1593-9.

BAKER, W.L. Hypophosphatemia. **Am J Nurs**, 85:998-1003, 1985.

BARAK, V.; SCHWARTZ, A.; KALICKMAN, I.; NISMAN, B.; GURMAN, G.; SHOENFELD, Y. Prevalence of hypophosphatemia in sepsis and infection: the role of cytokines. **Am J Med**, 104:40-7, 1998.

BELLINGHAM, A.J.; DETTER, J.C.; LENFANT, C. Regulatory mechanisms of hemoglobin oxygen affinity in acidosis and alkalosis. **J Clin Invest**, 50:700-6, 1971.

BENESCH, R.; BENESCH, R.E. The effect of organic phosphate from the human erythrocyte on the allosteric properties of hemoglobin. **Biochem Biophys Res Commun**, 26:162, 1967.

BENESCH, R.; BENESCH, R.E. Intracellular organic phosphates as regulators of oxygen release by hemoglobin. **Nature**, 221(15):618-22, 1969.

BOLLAERT, P.E.; LEVY, B.; NACE, L. ; LATERRE, P.F. ; LARCAN, A. Hemodynamic and metabolic effects of rapid correction of hypophosphatemia in patients with septic shock. **Chest**, 107:1698-701, 1995.

BOUMA, G.J.; MUIZELAAR, J.P.; CHOI, S.C.; NEWLOW, P.G.; YOUNG, H.F. Cerebral circulation and metabolism after severe traumatic brain injury: the elusive role of ischemia. **J Neurosurg**, 75:685-93, 1991.

BRAIN, J.E. Carbon dioxide and the cerebral circulation. **Anesthesiol**, 88(5):1365-86, 1998.

BRAUTBAR, N.; LEIBOVICI, H.; MASSRY, S.G. On the mechanism of hypophosphatemia during acute hyperventilation: evidence for increased muscle glycolysis. **Miner Electrolyte Metab**, 9:45-50, 1983.

BREUER, H.W.; GOECKENJAN, G.; HEINEN, E.; LOOGEN, F. Calculated and measured oxygen saturation. A valid comparison of the Kelman, Severinghaus, and Siggaard-Anderson formulas for calculating oxygen saturation of patients in intensive care. **Anasth Intensivther Notfllmed**, 19(2):71-4, 1984.

BREUER, H.W.; GROEBEN, H.; BREUER, J.; WORTH, H. Oxygen saturation calculation procedures: a critical analysis of six equations for the determination of oxygen saturation. **Intensive Care Med**, 15:385-9, 1989.

BRODERSEN, P.; JORGENSEN, E.O. Cerebral blood flow and oxygen uptake, and cerebrospinal fluid biochemistry in severe coma. **J Neurolog Neurosurg Psychiatry**, 37:384-91, 1974.

CARLONE, S.; SERRA, P.; FARBER, M.O.; ROBERTS, L.; MANFREDI, F. Red blood cell alkalosis and decreased oxyhemoglobin affinity. **Am J Med Sci**, 284:8-16, 1982.

CHANUTIN A.; CURNISH R.R.; Effect of organic and inorganic phosphates on the oxygen equilibrium of human erythrocyte. **Arch Biochem Biophys**, 121:96, 1967.

CHILLAR, R.K.; SLAWSKY, P.; DESFORGES, J.F. Red cell 2,3-diphosphoglycerate and adenosine triphosphate in patients with shock. **Br J Haematol**, 21:183-8, 1971.

CIESLINSKI, G.; KONRAD, T.; KLEPZIG, H. Comparison of calculated and measured mixed venous oxygen saturation in critically ill patients. **Infusionsther Transfusionsmed**, 22(6):340-3, 1995.

CLERBAUX, T.; DETRY, B.; REYNAERT, M.; KREUZER, F.; FRANS, A. Reestimation of the effects of inorganic phosphates on the equilibrium between oxygen and hemoglobin. **Intensive Care Med**, 18:222-5, 1992.

CRUZ, J.; MINER, M.E.; ALLEN, S.J.; ALVES, W.M.; GENNARELLI, T.A. Continuous monitoring of cerebral oxygenation in acute brain injury: injection of mannitol during hyperventilation. **J Neurosurg**, 73:725-30, 1990.

CRUZ, J.; GENNARELLI, T.A.; HOFFSTAD, O.J. Anemia and cerebral extraction of oxygen in acute brain trauma. **Crit Care Med**, 20:109, 1992a. [Suppl].

CRUZ, J.; GENNARELLI, T.A.; HOFFSTAD, O.J. Lack of relevance of the Bohr effect in optimally ventilated patients with acute brain trauma. **J Trauma**, 33:304-11, 1992b.

CRUZ, J. Combined continuous monitoring of systemic and cerebral oxygenation in acute brain injury: Preliminary observations. **Crit Care Med**, 21:1225-32, 1993.

CRUZ, J.; JAGGI, J.L.; HOFFSTAD, O.J. Cerebral blood flow and oxygen consumption in acute brain injury with acute anemy: an alternative for the cerebral metabolic rate of oxygen consumption? **Crit Care Med**, 21: 1218-24, 1993.

CRUZ, J.; JAGGI, J.L.; HOFFSTAD, O.J. Cerebral Blood flow, vascular resistance, and oxygen metabolism in acute brain trauma: redefining the role of cerebral perfusion pressure? **Crit Care Med**, 23:1412-17, 1995.

CRUZ, J. Extração cerebral de oxigênio: um modelo prático e suas aplicações clínicas. **Arq Neuropsiquiatr**, 55:24-30, 1997.

CRUZ, J. The first decade of continuous monitoring of jugular bulb oxyhemoglobin saturation: management strategies and clinical outcome. **Crit Care Med**, 26: 344-51, 1998.

CRUZ, J. Hemometabolismo cerebral: parâmetros normais e anormais numa evolução histórica In: CRUZ, J. **Neurointensivismo**. Rio de Janeiro: Ed. Atheneu, 2002. V. 12. Série Clínicas Brasileiras de Medicina Intensiva.

DAVENPORT, H.W. **ABC da química ácido-básica do sangue**. 5^a ed. São Paulo: Editora Atheneu, 1973. p.3-49.

DEUTICKE, B.; DUHM, J.; DIERKSMANN, R. Maximal elevation of 2,3 - diphosphoglycerate concentrations in human erythrocytes: influence on glycolytic metabolism and intracellular pH. **Pflugers Arch**, 326:15-34, 1971.

DONHOWE, J.M.; FREIER, E.F.; WONG, E.T.; STEFFES, M.W. Factitious hypophosphatemia related to mannitol therapy. **Clin Chem**, 27:1765-69, 1981.

DUHN, J. Effects of 2,3-diphosphoglycerate and other organic phosphate compounds on oxygen affinity and intracellular pH of human erythrocytes. **Pflugers Arch**, 326: 341-56, 1971.

DUHN, J.; GERLACH, E. On the mechanisms of the hypoxia-induced increase of 2,3-diphosphoglycerate in erythrocytes. **Pflugers Arch**, 326: 254-69, 1971.

DUHN, J. Dual effect of 2,3-diphosphoglycerate on the Bohr effect of human blood. **Pflugers Arch**, 363: 55-66, 1976.

ENEVOLDSEN, E.M.; JENSEN, F.T. Compartmental analysis of regional cerebral blood flow in patients with acute severe head injuries. **J Neurosurg**, 47:699-712, 1977.

ESPINÓS, D.; ALVAREZ-SALA, J.L.; VILLEGAS, A. Relationship of red-cell 2,3-diphosphoglycerate with anemia, hypoxaemia and acid-base status in patients with cirrhosis of the liver. **Scand J Clin Lab Invest**, 42: 613-16, 1982.

FALCÃO, A.L.E. **Hemometabolismo cerebral: variações na fase aguda do coma traumático**. Campinas, 1996. (Tese – Doutorado – Universidade Estadual de Campinas).

FALCÃO, A.L.E.; CAPONE, A.; DRAGOSAVAC, D.; DANTAS FILHO, V.P.; QUAGLIATO, E.M.A.B.; ARAÚJO, S.; TERZI, R.G.G. Cerebral extraction of oxygen in severe acute brain trauma: relationship to intracranial pressure and systemic extraction of oxygen. **Crit Care Med**, 25:72, 1997.

FALCÃO, A.L.E.; ARAÚJO, S.; DRAGOSAVAC, D.; TERZI, R.G.G.; QUAGLIATO, E.M.A.B., DANTAS FILHO, V.P.; CINTRA, E.A. Hemometabolismo Cerebral: variações na fase aguda do coma traumático. **Arq Neuro-Psiquiatr**, 58:877-82, 2000a.

FALCÃO, A.L.E.; DANTAS FILHO, V.P.; TERZI, R.G.G.; Ventilação mecânica em pacientes com traumatismo craniocéfálico grave: controle pela pressão intracraniana e S_jO₂. In: CARVALHO, CRR. **Ventilação mecânica II – Avançado**. São Paulo: Editora Atheneu, 2000b. p.181- 194. Série Clínicas Brasileiras de Medicina Intensiva.

FARBER, M.O.; CARLONE, S.; SERRA, P.; CAPOCACCIA, L.; ROSSI-FANELLI, F.; ANTONINI, E.; MANFREDI, F. The oxygen affinity of hemoglobin in hepatic encephalopathy. **J Lab Clin Med**, 98(1):135-44, 1981.

FIACCONE, R.L. **Métodos Estatísticos para Análise de Dados Categorizados com Estruturas Complexas**. Campinas, 1998. (Dissertação – Mestrado – Universidade Estadual de Campinas).

FIESCHI, C.; BATTISTINI, N.; BEDUSCHI, A.; BOSELLI, L.; ROSSANDA, M. Regional cerebral blood flow and intraventricular pressure in acute head injuries. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 38:1378-88, 1974.

GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF SEVERE HEAD INJURY. BRAIN TRAUMA FOUNDATION, AMERICAN ASSOCIATION OF NEUROLOGICAL SURGEONS, JOINT SECTION ON NEUROTRAUMA AND CRITICAL CARE. **J Neurotrauma**, 13(11):641-734, 1996.

HEATON, A.; KEEGAN, T.; HOLME, S. In vivo regeneration of red cell 2,3-diphosphoglycerate following transfusion of DPG-depleted AS-1, AS-3 and CPDA-1 red cells. **Br J Haematol**, 71:131-6, 1989.

HINDS, C.J. **Intensive care. A concise textbook.** London: Bailliere Tindall, 1987. p. 284.

HLASTALA, M.P.; WOODSON, R.D. Saturation dependency of the Bohr effect: interaction among H^+ , CO_2 , and DPG. **J Appl Physiol**, 38(6): 1126-31, 1975.

HOPPE, A.; METLER, M.; BERNDT, T.J.; KNOX, F.G.; ANGIELSKI, S. Effect of respiratory alkalosis on renal phosphate excretion. **Am J Physiol**, 243:F471-5, 1982.

HSIA, C.C.W. Respiratory function of hemoglobin. **N Eng J Med**, 338:239-47, 1998.

HUMPELER, E.; INAMA, K.; JUNGSMANN, H. [Oxygen affinity of haemoglobin 3 hours after passive increase in altitude from 400 to 1800 metres (author's transl)]. **Wien Klin Wochenschr**, 92:326-9, 1980.

JOHNSON, P.A.; BIHARI, D.J.; RAPER, R.F.; HAUGHTON, M.A.; FISHER, M.M.; HERKES, R.G. A comparison between direct and calculated oxygen saturation in intensive care. **Anaesth Intensive Care**, 21(1):72-5, 1993.

KELMAN, G.R. Digital computer subroutine for the conversion of oxygen tension into saturation. **J Appl Physiol**, 21:1375, 1966.

KELMAN, G.R. Computer program for the production of O_2 - CO_2 diagrams. **Resp Physiol**, 4:260, 1968.

KEMP, G.J.; BLUMSOHN, A.; MORRIS, B.W. Circadian changes in plasma phosphate concentration, urinary phosphate excretion, and cellular phosphate shifts. **Clin Chem**, 38:400-2, 1992.

KETY, S.S.; SCHMIDT, C.F. The determination of cerebral blood flow in man by the use of nitrous oxide in low concentrations. **Am J Physiol**, 143:53-66, 1945.

KETY, S.S.; SCHMIDT, C.F. 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**, 25:107-19, 1946.

KETY, S.S.; SCHMIDT, C.F. The effects of altered arterial tension of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young man. **J Clin Invest**, 27: 484-92, 1948.

KING, L.R.; KNOWLES Jr, H.C.; MCLAURIN, R.L. Calcium, phosphorus, and magnesium metabolism following head injury. **Ann Surg**, 177:126-31, 1971.

KNOCHEL, J.P. The pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphatemia. **Arch Intern Med**, 137:203-20, 1977.

KREUGER, A.; AKERBLUM, O.; HOGMAN, C.F. A clinical evaluation of citrate-phosphate-dextrose-adenine blood. **Vox Sang**, 29:81-9, 1975.

LANGFITT, T.W.; WEINSTEIN, J.D.; KASSEL, N.F. Cerebral vasomotor paralysis produced by intracranial hypertension. **Neurology**, 15:622-41, 1965.

LANGFITT, T.W.; TANNANBAUM, H.M.; KASSEL, N.F. The etiology of acute brain swelling following experimental head injury. **J Neurosurg**, 24:47-56, 1966.

LARSEN, V.H.; WALDAU, T.; GRAVESEN, H.; SIGGAARD-ANDERSEN. Erythrocytes 2,3-diphosphoglycerate depletion associated with hypophosphatemia detected by routine arterial blood gas analysis. **Scand J Clin Lab Invest**, 224(Suppl-56): 83-7, 1996.

LASSEN, N.A. The luxury perfusion syndrome and its possible relation to acute metabolic acidosis localised within the brain. **Lancet**, 2:1113-5, 1966.

LE ROUX, P.D.; NEWELL, D.W.; LAM, A.M.; WINN, H.R. Cerebral arteriovenous oxygen difference: a predictor of cerebral infarction and outcome in patients with severe head injury. **J Neurosurg**, 87:1-8, 1997.

LIANG, K. Y.; ZEGER, S. L. Longitudinal data analysis using generalized linear models. **Biometrika**, 73:13-22, 1986.

LUNDBERG, N.; KJALLQUIST, A.; BIEN, C. Reduction of increased intracranial pressure by hyperventilation. **Acta Psychiatr Scand**, 34:4-64, 1959.

MAESAKA, J.K.; BERGER, M.L.; BORNIA, M.E.; ABRAMSON, R.G.; LEVITT, M.F. Effect of mannitol on phosphate transport in intact and acutely thyroparathyroidectomized rats. **J Lab Clin Med**, 87:680-91, 1976.

MARIK, P.E.; BEDIGIAN, M.K. Refeeding hypophosphatemia in critically ill patients in an intensive care unit. A prospective study. **Arch Surg**, 131:1043-47, 1996.

MARSHALL, L.F.; MARSHALL, S.B.; KLAUBER, M.R.; CLARK, M.B.; ISENBERG, H.M.; JANE, J.A. et al. A new classification of head injury based on computerized tomography. **J Neurosurg**, 75(suppl):S14-20, 1991.

MELDON, J.H. Blood gas transport and 2,3-DPG. **Adv Exp Med Biol**, 191:63-73, 1985.

MOORE, G.L.; LEDFORD, M.E.; BRUMMELL, M.R. Red cell ATP and 2,3-diphosphoglycerate concentrations as a function of dihydroxyacetone supplementation of CPD adenine. **Vox Sang**, 41:11-7, 1981.

MOROFF, G.; DENDE, D. Characterization of biochemical changes occurring during storage of red cells. Comparative studies with CPD and CPDA-1 anticoagulant-preservative solutions. **Transfusion**, 23:484-9, 1983.

MOROFF, G.; MORSE, E.E.; KATZ, A.J. et al. Survival and biochemical characteristics of stored red cells preserved with citrate-phosphate-dextrose-adenine-one and two and prepared from whole blood maintained at 20 to 24 degrees C for eight hours following phlebotomy. **Transfusion**, 24:115-9, 1984.

MOSTELLAR, M.E.; TUTTLE, E.P.J. Effects of alkalosis on plasma concentration and urinary excretion of organic phosphate in man. **J Clin Invest**, 43:138-49, 1964.

MUIZELAAR, J.P.; MARMAROU, A.; WARD, J.D.; KONTOS, H.A.; CHOI, S.C.; BECKER, D.P. et al. Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. **J Neurosurg**, 75:731-9, 1991.

MYBURGH, J.A. Derived oxygen saturations are not clinically useful for the calculation of oxygen consumption. **Anaesth Intensive Care**, 20(4):460-3, 1992.

NELSON, D.A.; DAVEY, F.R. Doença dos eritrócitos. In: HENRY, J.B. et al. **Diagnósticos clínicos e tratamento – por métodos laboratoriais**. 18 ed. São Paulo: Editora Manole Ltda, 1995a. p. 768-9.

NELSON, D.A.; DAVEY, F.R. Hematopoiese. In: HENRY, J.B. et al. **Diagnósticos clínicos e tratamento – por métodos laboratoriais**. 18 ed. São Paulo: Editora Manole Ltda, 1995b.p. 706-7.

NIERMAN, D.M.; SCHECHTER, C.B. Mixed venous O₂ saturation: measured by co-oximetry versus calculated from PVO₂. **J Clin Monit**, 10(1):39-44, 1994.

OBRIST, W.D.; LANGFITT, T.W.; JAGGI, J.L.; CRUZ, J.; GENNARELLI, T.A. Cerebral blood flow and metabolism in comatose patients with acute head injury. Relationship to intracranial hypertension. **J Neurosurg**, 61:241-53, 1984.

ON GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF THE SEVERE HEAD INJURY. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 62:109-11, 1997. [Editorial].

PALEOLOGOS, M.; STONE, E.; BRAUDE, S. Persistent, progressive hypophosphataemia after voluntary hyperventilation. **Clin Sci (Lond)**, 98:619-25, 2000.

PAS'KO, S.A.; VOLOSHENIUK, T.G. Disordered phosphorus metabolism and its correction in the acute period of severe craniocerebral trauma. **Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko**, 14-6, 1990.

POLDERMAN, K.H.; BLOEMERS, F.W.; PEERDEMAN, S.M.; GIRBES, A.R. Hypomagnesemia and hypophosphatemia at admission in patients with severe head injury. **Crit Care Med**, 28:2022-25, 2000.

RAICHLE, M.E.; POSNER, J.B.; PLUM, F. Cerebral blood flow during and after hyperventilation. **Arch Neurol**, 23: 394-403, 1970.

REIVICH, M. Arterial PCO₂ and cerebral hemodynamics. **Am J Physiol**, 206:25-35, 1964.

ROSEN, H.G.; BOULLATA, J.I.; O'RANGERS, E.A.; ENOW, N.B.; SHIN, B. Intravenous phosphate repletion regimen for critically ill patients with moderate hypophosphatemia. **Crit Care Med**, 23(7):1204-10, 1995.

SAMAJA, M.; ROVIDA, E.; MOTTERLINI, R.; TARATOLA, M. The relationship between the blood oxygen transport and the human red cell aging process. **Adv Exp Med Biol**, 307:115-23, 1991.

SAMAJA, M.; BRENNNA, L.; ALLIBARDI, S.; CERRETELLI, P. Human red blood cell aging at 5,050-m altitude: a role during adaptation to hypoxia. **J Appl Physiol**, 75:1696-701, 1993.

SAMAJA, M. Blood gas transport at high altitude. **Respiration**, 64:422-8, 1997.

SAMAJA, M.; MARIANI, C.; PRESTINI, A.; CERRETELLI, P. Acid-base balance and O₂ transport at high altitude. **Acta Physiol Scand**, 159:249-56, 1997.

SCANDIUCCI, J.G.; PEREIRA, P.M.; TOMBOLATO, V.; TERZI, R.G.G. Consumo de oxigênio, produção de gás carbônico e quociente respiratório em neuroleptanalgesia. **Rev Bras Anest**, 29: 623, 1979.

SEVERINGHAUS, J.W. Acid-base balance nomogram - a Boston Copenhagen Detente. **Anesthesiology**, 45:539, 1976.

SHELDON, G.F.; GRZYB, S. Phosphate depletion and repletion: relation to parenteral nutrition and oxygen transport. **Ann Surg**, 182:683-9, 1975.

SIGGAARD-ANDERSEN O.; WIMBERLEY P.D.; GOTHGEN I.H.; SIGGAARD-ANDERSEN, M. A mathematical model of the hemoglobin-oxygen dissociation curve of human blood and of the oxygen partial pressure as a function of temperature. **Clin Chem**, 30:1646, 1984.

SIGGAARD-ANDERSEN, O.; SIGGAARD-ANDERSEN, M. The oxygen status algorithm: a computer program for calculating and displaying pH and blood gas data. **Scand J Clin Lab Invest (suppl)**, 203 (50):29-45, 1990.

SIOUTOS, P.J.; OROZCO, J.A.; CARTER, L.P.; WEINAND, M.E.; HAMILTON, A.J.; WILLIAMS, F.C. Continuous regional cerebral cortical blood flow monitoring in head-injured patients. **Neurosurgery**, 36(5):943-9, 1995.

SOLOMON, S.M.; KIRBY, D.F. The refeeding syndrome: a review. **JPEN J Parenter Enteral Nutr**, 14:90-7, 1990.

STAUBLI, M.; OTT, P.; WABER, U. et al. Erythrocyte adenosine triphosphate depletion during voluntary hyperventilation. **J Appl Physiol**, 59:1196-200, 1985.

STOKES, M.A.; DAVIS, C.S.; KOCH, G.G. Categorical data analysis using the SAS system. Cary, N.C., USA: SAS Institute Inc., 2nd ed, Chapter15, pp 469-550, 2000.

STRINGER, W.A.; HASSO, A.N.; THOMPSON, J.R.; HINSHAW, D.B.; JORDAN, K.G. Hyperventilation-induced cerebral ischemia in patients with acute brain lesions: demonstration by xenon-enhanced CT. **AJNR Am J Neuroradiol**, 14(2):475-84, 1993.

TABADDOR, K.; BHUSHAN, C.; PEVSNER, P.H.; WALKER, A.E. Prognostic value of cerebral blood flow (CBF) and cerebral metabolic rate of oxygen (CMRO₂) in acute head trauma. **J Trauma**, 12: 1053-55, 1972.

TEASDALE, G.; JENNET, B. Assessment of coma and impaired consciousness. **Lancet**, 7:81-4, 1974.

TERZI, R.G.G.; VIEIRA, R.W.; FORTUNA, A.B.P.; FERREIRA, C.M.L. Análise crítica da equação de Kelman na determinação da saturação da hemoglobina a partir da pressão parcial do oxigênio no sangue. **Rev Bras Clin Terap**, 2:63, 1974.

TERZI, R.G.G. **Influência de alguns fatores extrapulmonares na determinação dos parâmetros respiratórios no período pós-operatório de cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea.** Campinas, 1983. (Tese – Livre Docência – Universidade Estadual de Campinas).

TERZI, R.G.G. Transporte de oxigênio. In: TERZI, R.G.G. **Equilíbrio ácido-básico e transporte de oxigênio.** São Paulo: Editora Manole, 1992. p.142-79.

TORRES, R.B.; SOUZA, M.C.; SELLEGHIN, M.A.; ARAÚJO, S.; DRAGOSAVAC, D.;

TERZI, R.G.G. Correlação entre a pressão parcial de oxigênio e a saturação da hemoglobina medida por hemo-oximetria em 11.723 amostras de sangue. In: CONGRESSO PAULISTA DE TERAPIA INTENSIVA, 2001, Ribeirão Preto. **Anais...**São Paulo, 2001a. v.1, p.35.

TORRES, R.B.; SOUZA, M.C.; SELLEGHIN, M.A.; ARAÚJO, S.; DRAGOSAVAC, D.;

TERZI, R.G.G. Fatores determinantes da diferença entre a saturação da hemoglobina medida por hemo-oximetria e a calculada a partir da gasometria. CONGRESSO PAULISTA DE TERAPIA INTENSIVA, 7, 2001, Ribeirão Preto. **Anais...** São Paulo, v. 1, pp.35-35, 2001b.

TORRES, R.B.; TERZI, R.G.G.; FALCÃO, A.L.E.; HÖER, N.F; DANTAS FILHO, V.P. O fósforo como marcador de gravidade no traumatismo craniencefálico grave. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE NEUROCIRURGIA, 24, 2002. Fortaleza, Ceará.

UZZELL, B.P.; OBRIST, W.D; DOLINSKAS, C.A.; LANGFITT, T.W. Relationship of acute CBF in ICP findings to neuropsychological outcome in severe head injury. **J Neurosurg**, 65: 630-5, 1986.

VALERI, C.R.; RORTH, M.; ZAROULIS, C.G.; JAKUBOWSKI, M.S.; VESCERA, S.V. Physiologic effects of hyperventilation and phlebotomy in baboons: systemic and cerebral oxygen extraction. **Ann Surg**, 181:99-105, 1975.

VAN SLYKE, D.D.; NEILL, J.M. The determination of gases in blood and other solutions by vacuum extraction and manometric measurements. **J Biol Chem**, 61:523, 1924.

VANUXEM, D.; FORNARIS, E.; DELPIERRE, S.; GRIMAUD, C. [Role of the acid-base status on the changes of haemoglobin oxygen affinity in arterial hypoxemia (author's transl)]. **Bull Physiopathol Respir (Nancy)**, 11:305-14, 1975.

VINCENEUX, P. [Hypophosphatemia (author's transl)]. **Pathol Biol (Paris)**, 27:627-37, 1979.

WEISINGER, J.R.; BELLORIN-FONT, E. Magnesium and phosphorus. **Lancet**, 352:391-6, 1998.

WINSLOW, R.M.; MONGE, C.C.; STATHAM, N.J.; GIBSON, C.G.; CHARACHE, S.; WHITTEMBURY, J. et al. Variability of oxygen affinity of blood: human subjects native to high altitude. **J Appl Physiol**, 51:1411-16, 1981.

WOLFF, H.G.; FORBES, H.S. The cerebral circulation: observations of the pial circulation during changes in intracranial pressure. **Arch Neurol Psychiat**, 20:1035-47, 1928.

WOLFF, H.G.; LENNOX, W.G. Cerebral circulation XII: effect on pial vessels of variation in O₂ and CO₂ content of blood. **Arch Neurol Psychiat**, 23: 1097, 1930.

ZEGER, S.L.; LIANG, K.Y. Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. **Biometrics**, 42:121-30, 1986.

ZELLER, W.P.; EYZAGUIRRE, M.; HANNIGAN, J. et al. Fast hemoglobins and red blood cell metabolites in citrate phosphate dextrose adenine stored blood. **Ann Clin Lab Sci**, 15:61-5, 1985.



8- APÊNDICES

Apêndice 1 – Tabela grupo-controle SO₂ m, saturação medida, SO₂c saturação calculada, ΔSat, diferença entre saturação medida e saturação calculada; Pi, fofato inorgânico

	Idade	SO₂ m	SO₂c	Δ Sat	Pi	2,3-DPG	p50(st)
1	23	53,9	51,6	2,3	3,3	4,3	26,1
2	32	44,8	39,8	5	2,5	4,8	25,1
3	24	70,6	68,7	1,9	2,8	4,4	26,1
4	24	40,8	40,9	-0,1	2,7	5,2	27,2
5	28	54,3	52,9	1,4	3	5,8	26,5
6	43	57,3	57,3	0	2,6	5,4	27,0
7	25	38,6	35,9	2,7	4,1	4,0	26,0
8	25	51,7	49,1	2,6	3,6	4,5	26,0
9	27	59,2	56,9	2,3	3,4	4,9	26,1
10	32	60,2	53,7	6,5	3,5	3,2	24,5
11	23	24,2	23,8	0,4	3,9	5,0	27,0
12	25	26,1	26,4	-0,3	2,8	4,5	27,4
13	29	23	21,3	1,7	3,2	5,1	26,3
14	22	68,5	68,5	0	2,7	4,3	25,8
15	22	27,5	25,4	2,1	3,7	5,2	26,1
16	37	15,9	14,3	1,6	2,9	5,3	26,1
17	22	50	47,3	2,7	2,9	3,1	26,0
18	24	19,4	18,1	1,3	3,9	3,0	26,5
19	28	21,1	16,9	4,2	2,9	4,5	24,6
20	30	16,7	13,9	2,8	3,2	4,0	25,1
21	41	67,5	66,4	1,1	2,9	4,2	26,7
22	23	57,9	56,1	1,8	2,8	4,8	26,5
23	34	68,7	69,4	-0,7	2,9	5,8	27,6
24	34	80,2	77,9	2,3	3,2	5,1	25,7
25	30	61,8	61,4	0,4	2,5	4,6	27,0
26	38	65,1	62,4	2,7	3,2	5,2	25,9
27	25	78,4	75,3	3,1	4,1	4,6	27,4
28	40	44,0	43,1	0,9	2,8	4,8	26,1
29	40	25,6	19,2	6,4	3,1	4,1	23,6
30	33	30,5	29,9	0,6	2,6	4,1	25,5
31	31	39,6	39,1	0,5	3,4	4,6	26,5
32	25	39,8	38,9	0,9	3,0	4,5	26,7
33	37	31,7	31,5	0,2	2,9	4,4	27,2
34	22	54,6	55,1	-0,5	3,9	4,4	27,4
35	37	18,2	15,5	2,7	2,3	4,7	25,5
36	42	52,3	53,6	-1,3	3,6	5,7	27,7

37	37	35,0	31,0	4	3,0	4,2	25,5
38	21	27,8	25,9	1,9	3,1	4,6	27,3
39	23	45,0	43,5	1,5	3,6	4,8	27,7
40	37	23,1	24,2	-1,1	3,3	5,3	27,8
Média	30	44,3	42,6	1,7	3,15	4,6	26,3
DP	6,8	18,5	18,7	1,8	0,46	0,7	1,0

Apêndice 2 – P50st do sangue venoso de cada paciente antes de cada medida do 2,3-DPG

* Valor não processado por erro de coleta.

	Tempos					
	1	2	3	4	5	6
Paciente 1	28,41	27,58	28,09	28,84	28,86	29,49
Paciente 2	22,60	26,80	25,02	24,98	24,51	26,84
Paciente 3	29,58	29,49	27,41	27,59	27,50	27,49
Paciente 4	27,50	27,05	26,18	26,90	*	*
Paciente 5	27,80	28,08	27,76	26,46	23,99	25,37
Paciente 6	*	*	29,16	27,59	29,37	30,47
Paciente 7	*	24,45	26,73	27,65	27,53	29,13
Paciente 8	27,84	25,27	25,93	26,35	26,90	27,51
Paciente 9	25,99	27,35	27,60	27,44	28,18	27,90
Paciente 10	25,92	24,68	27,11	26,74	27,14	28,33
Paciente 11	26	27,93	28,67	29,04	29,16	29,37
Média	26,75	27,05	27,26	27,17	27,5	27,9
DP	2,02	1,61	1,22	1,15	1,82	1,49

Apêndice 3 – Média e desvio-padrão das alterações da pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial de cada paciente antes de cada medida do 2,3-DPG

	Tempos					
	1	2	3	4	5	6
Paciente 1	35,7 ±3,5	35,1 ±2,1	29,8 ±5,4	25,7 ±3,0	28,7 ±3,2	27,2 ±5,1
Paciente 2	28,3 ±1,7	26,8 ±2,6	27,6 ±5,7	29,3 ±0,9	34,9 ±4,2	34,7 ±5,5
Paciente 3	27,0	30,2 ±2,9	32,0 ±1,6	29,5 ±1,0	31,0 ±2,7	32,6 ±3,5
Paciente 4	36,0 ±5,5	35,7 ±3,8	35,6 ±6,5	31,6 ±2,3	28,6 ±1,9	29,4 ±2,3
Paciente 5	34,8 ±7,1	33,4 ±7,2	26,6 ±0,9	30,7 ±3,0	42,0 ±14,5	39,8 ±7,0
Paciente 6	36,0 ±3,9	25,6 ±4,8	26,7 ±4,0	26,3 ±0,2	29,4 ±2,4	30,3 ±2,5
Paciente 7	28,9	30,4 ±4,9	32,4 ±5,3	29,4 ±5,6	30,5 ±2,5	31,7 ±4,9
Paciente 8	28,4 ±4,2	32,6 ±3,9	35,6 ±3,9	41,2 ±6,6	34,7 ±2,8	36,3 ±3,1
Paciente 9	27,0 ±6,3	30,5 ±4,6	28,0 ±5,0	30,1 ±8,2	29,2 ±6,5	28,8 ±5,9
Paciente 10	59,7	46,0 ±9,9	31,1 ±7,6	30,5 ±2,0	34,7 ±4,9	32,4 ±3,3
Paciente 11	34,4 ±2,5	32,0 ±2,3	31,4 ±2,8	31,9 ±2,3	32,8 ±2,8	35,4 ±3,5
Média	34,4	32,0	31,1	30,1	31,0	32,4

Apêndice 4 – Média e desvio-padrão das alterações do pH no sangue arterial de cada paciente antes de cada medida do 2,3-DPG

	Tempos					
	1	2	3	4	5	6
Paciente 1	7,45 ±0,03	7,47 ±0,02	7,52 ±0,04	7,54 ±0,03	7,50 ±0,03	7,50 ±0,06
Paciente 2	7,43 ±0,06	7,50 ±0,05	7,44 ±0,09	7,41 ±0,03	7,40 ±0,05	7,45 ±0,07
Paciente 3	7,54	7,50 ±0,04	7,45 ±0,01	7,47 ±0,01	7,47 ±0,01	7,46 ±0,03
Paciente 4	7,42 ±0,03	7,46 ±0,05	7,48 ±0,06	7,50 ±0,03	7,50 ±0,02	7,49 ±0,02
Paciente 5	7,45 ±0,06	7,47 ±0,07	7,52 ±0,03	7,47 ±0,02	7,35 ±0,11	7,35 ±0,07
Paciente 6	7,32 ±0,04	7,47 ±0,10	7,47 ±0,05	7,48 ±0,00	7,44 ±0,02	7,43 ±0,03
Paciente 7	7,38	7,39 ±0,01	7,44 ±0,07	7,48 ±0,06	7,48 ±0,04	7,43 ±0,05
Paciente 8	7,48 ±0,05	7,52 ±0,15	7,49 ±0,16	7,38 ±0,07	7,45 ±0,02	7,42 ±0,03
Paciente 9	7,52 ±0,07	7,48 ±0,05	7,50 ±0,06	7,48 ±0,09	7,46 ±0,03	7,45 ±0,03
Paciente 10	7,22	7,32 ±0,08	7,47 ±0,05	7,47 ±0,03	7,45 ±0,04	7,48 ±0,02
Paciente 11	7,45 ±0,01	7,46 ±0,02	7,47 ±0,03	7,47 ±0,03	7,47 ±0,03	7,45 ±0,02
Média	7,44	7,47	7,47	7,47	7,46	7,45

Apêndice 5 – Média e desvio-padrão das alterações da diferença de base no sangue arterial de cada paciente antes de cada medida do 2,3-DPG

	Tempos											
	1		2		3		4		5		6	
Paciente 1	1,6	0,1	2,0	0,4	1,9	1,4	0,5	0,6	-0,1	0,3	-1,1	1,3
Paciente 2	-4,5	3,2	-1,5	2,5	-4,9	2,2	-5,3	1,2	-2,5	1,8	0,3	1,8
Paciente 3	2,2		1,3	1,3	-0,9	0,6	-1,1	0,6	-0,4	1,1	0,1	1,6
Paciente 4	-0,9	3,5	1,7	1,3	0,1	0,3	0,1	0,4	-0,2	1,1	0,1	0,8
Paciente 5	0,9	0,7	1,1	0,8	0,4	1,6	-0,4	0,9	-0,4	2,6	-2,1	4,8
Paciente 6	-8,1	3,8	-4,8	6,0	-3,3	0,4	-3,3	0,3	-3,0	0,7	-3,4	0,7
Paciente 7	-5,9		-5,7	1,8	-1,9	1,5	-0,9	1,2	0,0	1,0	-2,7	1,0
Paciente 8	-1,1	0,5	-0,9	0,5	-1,0	0,9	-1,2	1,8	0,6	0,7	-0,6	0,5
Paciente 9	-0,3	0,5	-0,2	0,5	-0,5	0,9	-0,6	1,1	-2,4	3,5	-3,4	2,9
Paciente 10	-5,1		-3,1	1,5	-0,4	3,7	-0,7	1,0	0,5	0,9	1,1	0,9
Paciente 11	0,3	0,6	-0,1	0,5	0,2	0,4	0,2	1,2	1,0	0,8	1,1	0,9
Média	-1,9		-0,9		-0,9		-1,2		-0,6		-1,0	

Apêndice 6 – Valores da saturação arterial da hemoglobina medida (SaO_{2m}) e calculada (SaO_{2c}), da saturação venosa jugular da hemoglobina medida (SjO_{2m}) e calculada (SjO_{2c}), extração cerebral de oxigênio obtida das saturações medidas (ECO_{2m}) e calculadas (ECO_{2c}) e a diferença entre as extrações (Δ ECO₂). Os valores estão dispostos do primeiro (P1) ao décimo primeiro paciente (P11), do tempo um a seis.

Paciente	SaO _{2m}	SjO _{2m}	ECO _{2m}	SaO _{2c}	SjO _{2c}	ECO _{2c}	DeltaECO ₂
P1	99,1	65,9	33,2	99,1	69,5	29,6	3,6
P1	99,6	67,7	31,9	99,4	69,6	29,8	2,1
P1	99,6	64,4	35,2	99,2	67,4	31,8	3,4
P1	99,7	64,6	35,1	99,5	68,6	30,9	4,2
P1	99,3	66,2	33,1	99,3	70,5	28,8	4,3
P1	99,8	62	37,8	99	68,1	30,9	6,9
P2	98,4	80,2	18,2	99,5	75,1	24,4	-6,2
P2	99,6	65,9	33,7	99	66,4	32,6	1,1
P2	99,9	77,6	22,3	99,7	73,9	25,8	-3,5
P2	99,5	78,4	21,1	98,9	74,8	24,1	-3
P2	98,5	75,3	23,2	97	70,3	26,7	-3,5
P2	99,6	72,9	26,7	99,3	72,3	27	-0,3
P3	95,8	59,3	36,5	96,1	65,3	30,8	5,7
P3	99,7	69	30,7	99,7	73,8	25,9	4,8
P3	99,3	70,9	28,4	99,2	71,7	27,5	0,9
P3	98	71,1	26,9	97,6	72,3	25,3	1,6
P3	99	64,3	34,7	98,8	65,4	33,4	1,3
P3	98,9	73,1	25,8	98,5	74	24,5	1,3
P4	98,8	72,8	26	98,6	72,8	25,8	0,2
P4	99,1	64,9	34,2	98,9	65,7	33,2	1
P4	94	73,9	20,1	93	73,6	19,4	0,7
P4	99,5	86,7	12,8	99,4	85,6	13,8	-1
P4	*	*	*	*	*	*	*
P4	*	*	*	*	*	*	*
P5	99,2	57,9	41,3	98,6	58,5	40,1	1,2
P5	99,4	55,7	43,7	99	58,5	40,5	3,2
P5	98,8	65	33,8	98,5	66,8	31,7	2,1
P5	95,9	69,4	26,5	95,3	68,6	26,7	-0,2
P5	99,5	90,6	8,9	99,4	87,9	11,5	-2,6
P5	99,3	88,8	10,5	99,2	87,3	11,9	-1,4
P6	*	*	*	*	*	*	*
P6	*	*	*	*	*	*	*
P6	99,3	80,6	18,7	97,4	83,6	13,8	4,9
P6	96,2	72	24,2	97,8	76,6	21,2	3
P6	98,3	84	14,3	96,8	86,8	10	4,3
P6	96,4	73,8	22,6	96,6	80	16,6	6
P7	*	*	*	*	*	*	*
P7	99,2	91,9	7,3	98,6	90,4	8,2	-0,9
P7	99,5	89,2	10,3	99,2	88	11,2	-0,9
P7	97,9	84,4	13,5	97,5	83,9	13,6	-0,1

P7	96,8	79,6	17,2	96,4	80,9	15,5	1,7
P7	98,6	75	23,6	98,6	78,3	20,3	3,3
P8	97,2	59,7	37,5	96,3	62,5	33,8	3,7
P8	97,8	57,5	40,3	96,3	53,6	42,7	-2,4
P8	99,5	77,8	21,7	99,1	76,1	23	-1,3
P8	99,8	60,9	38,9	99,6	59,7	39,9	-1
P8	99	56,2	42,8	98,5	55,3	43,2	-0,4
P8	98,6	62,7	35,9	98,3	64,1	34,2	1,7
P9	99,5	89,2	10,3	99,1	84,3	14,8	-4,5
P9	99,1	73,6	25,5	98,5	74,4	24,1	1,4
P9	99,4	53,4	46	98,9	57,8	41,1	4,9
P9	99,7	52,6	47,1	99,4	54,1	45,3	1,8
P9	99,5	60	39,5	99,4	63,1	36,3	3,2
P9	99,7	76,5	23,2	99,5	78,3	21,2	2
P10	99,4	64,6	34,8	99,3	60,6	38,7	-3,9
P10	97,3	58,7	38,6	96,7	53	43,7	-5,1
P10	99,4	57,3	42,1	99,2	57,7	41,5	0,6
P10	99,2	56,9	42,3	99	56,5	42,5	-0,2
P10	99,5	72,2	27,3	99,4	72,3	27,1	0,2
P10	98,7	60,6	38,1	98,5	63,9	34,6	3,5
P11	97,8	68,9	28,9	99	66,8	32,2	-3,3
P11	99,1	52	47,1	98,5	55,1	43,4	3,7
P11	99,1	54,2	44,9	98,6	57,3	41,3	3,6
P11	99,2	60,7	38,5	98,7	65,4	33,3	5,2
P11	99,7	46,4	53,3	99,2	51,8	47,4	5,9
P11	99	51,2	47,8	98,3	57,1	41,2	6,6

Continuação do apêndice 6

* Valor não processado por erro de coleta.