

FLUXO SANGUÍNEO CEREBRAL E METABOLISMO (*)

DR. JAMES R. HARP (**)

São apresentadas as características do metabolismo cerebral, com vistas à um entendimento da fisiologia do fluxo sanguíneo cerebral e sua regulação.

Os fatores que o regulam são analisados, em termos de controle da demanda metabólica do cérebro, sendo passada em revista a ação do sistema nervoso simpático, na regulação do débito cardíaco e sua distribuição cerebral.

É discutida a interferência do CO₂ e de atividade cerebral nas variações do fluxo sanguíneo, além de outros fatores tais como: níveis de lactado tissular, ação do potássio nas arteríolas piais e de elevação do cálcio celular, e adenosina.

O estudo atual de conhecimentos, indicam que o fluxo sanguíneo cerebral é insensível as alterações produzidas no débito cardíaco pelo sistema nervoso simpático, e questionável a ação da adenosina e da osmolalidade sanguíneas. Entretanto o fluxo sanguíneo cerebral, é capaz de se manter constante numa ampla faixa de pressão de perfusão cerebral.

A atividade cerebral produz alteração que ocorrem somente em áreas relativamente pequena do cérebro. Permanece ainda o dióxido de carbono como o mais mediador do fluxo sanguíneo cerebral.

I — NECESSIDADE METABÓLICA CEREBRAL

O fluxo sanguíneo cerebral pode ser considerado como sendo dependente, do metabolismo cerebral e, por esta razão, a compreensão das características próprias do metabolismo cerebral, é necessária para esclarecer uma discussão sobre o

(*) Trabalho apresentado ao XXII Congresso Brasileiro de Anestesiologia, Salvador, BA, outubro de 1975.

(**) Departamento de Anestesiologia, Universidade da Pennsylvania, Philadelphia, PA, EE.UU.

fluxo sanguíneo cerebral. Em relação a seu metabolismo, o cérebro é o único entre os órgãos do corpo que apresenta três grandes aspectos: 1) seu consumo de energia é constante; 2) sua taxa de consumo de energia é alta, e 3) sua escolha de substrato, para produção de energia é extremamente limitada.

O cérebro não apresenta ciclos de repouso e de trabalho. Sua faixa de utilização de energia é relativamente constante. O consumo de oxigênio cerebral no homem, é essencialmente o mesmo durante o sono (1), como o é durante uma concentração mental intensa (2). Isto é constatado pelo tecido muscular, onde o consumo de energia varia com a atividade de até vinte vezes mais (3).

A segunda característica própria do metabolismo do tecido cerebral é seu nível relativamente alto de consumo de energia; assim, enquanto o cérebro representa somente 2% do peso corporal, ele consome 20% do oxigênio basal total (4). Dois fatos adicionais torna este número ainda mais expressivo. Primeiro, a maior parte do consumo de energia se dá nos neurônios e muito pouco nas células da glia, embora estas últimas constituam uma quantidade significativa do tecido cerebral. Segundo, parece não ser possível para o tecido cerebral, reduzir sua taxa de consumo de energia em situações de emergência. Quando se toma o cuidado de evitar hipotermia a redução da PO_2 arterial a 25-20 mmHg (5) ou da concentração de hemoglobina a 3 g% (6) não leva a redução do consumo de oxigênio do cérebro.

A maior quantidade deste elevado consumo de energia é perdida na manutenção do gradiente iônico, síntese, transporte e armazenamento das substâncias neuro-transmissores. Em todos os casos em que o consumo de energia pode ser reduzido por período significativo sem lesão permanente do tecido, alguma coisa está interferindo com este processo de consumo (7).

O terceiro e mais crítico dos aspectos característicos do metabolismo do tecido cerebral é que virtualmente toda a energia consumida pelo cérebro é derivado do metabolismo oxidativo da glicose (8). Durante o jejum prolongado o cérebro desenvolve a capacidade de obter energia do metabolismo de cetoácidos. Isto não ocorre normalmente, e a redução súbita da taxa de glicose sanguínea leva a depleção súbita de energia cerebral e morte cerebral.

Embora o cérebro seja capaz de metabolizar a glicose anaerobicamente, ele não consegue alcançar suas necessidades metabólicas por este mecanismo. Portanto, ele é, absolutamente dependente da suplência de oxigênio.

Existe muito pouca reserva de energia no tecido sob a forma de adenosinatrifosfato, adenosinadifosfato e fosfocreatina, mas estas são exauridas em dois a três minutos após a interrupção da suplência de oxigênio.

Em resumo, o tecido cerebral tem uma taxa elevada e fixa de consumo de energia que somente pode ser suprida pelo desdobramento oxidativo da glicose.

II — FLUXO SANGUÍNEO CEREBRAL

A - *Considerações gerais* — a demanda metabólica do tecido cerebral requer um fluxo sanguíneo relativamente alto. Enquanto o cérebro utiliza 20% do consumo total do oxigênio corporal em repouso, ele recebe somente 15% do débito cardíaco. O tecido cerebral então, parece que recebe menos que sua quantidade média de fluxo sanguíneo e o conteúdo venoso de oxigênio cerebral é mais baixo que o conteúdo de oxigênio da admistão venosa. A evidência de uma escassez relativa da suplência de oxigênio cerebral é o aparecimento de alteração neurológica quando a PO_2 venosa cerebral é ligeiramente diminuída pela hipóxia ⁽⁹⁾.

Por outro lado, os sinais de uma função anormal do S.N.C. não são observados quando o fluxo sanguíneo cerebral é diminuído por drogas hipotensoras, até que o fluxo sanguíneo cerebral seja reduzido em 3% ⁽¹⁰⁾, e mesmo reduções maiores podem ser toleradas durante hipocapnia ⁽¹¹⁾.

No entanto, a fisiologia do fluxo sanguíneo cerebral permitiria manter níveis constantes de fluxo nas mais amplas variedades possíveis de circunstâncias, sendo o nível de fluxo controlado pelo mesmo indicador da condição metabólica cerebral.

B - *Sistema Nervoso Simpático* — um dos maiores determinantes da distribuição do débito cardíaco é o sistema nervoso simpático, associado as catecolaminas. Os vasos sanguíneos cerebrais tem uma inervação simpática escassa e a estimulação ou bloqueio dos nervos simpáticos cerebrais tem efeito mínimo sobre o fluxo sanguíneo. A administração sistêmica de catecolaminas igualmente tem pequeno efeito no fluxo sanguíneo cerebral. As evidências de que os efetores colinérgicos regulem o fluxo sanguíneo cerebral são igualmente escassas. O cérebro, então, não participa de uma maneira significativa nos mecanismos simpático e parasimpático para redistribuição do débito cardíaco ⁽¹²⁾.

C - *Autorregulação* — o fluxo sanguíneo cerebral permanece constante numa ampla faixa de variação de pressão de perfusão cerebral de cerca de 60 mmHg a cerca de 180

mmHg⁽¹³⁾. A manutenção do fluxo apesar da grande flutuação na pressão de perfusão é chamada de autorregulação. Diminuindo a resistência periférica o tônus cerebral cai permanecendo assim constante o fluxo sanguíneo. Entretanto, quando a pressão arterial cai abaixo de 50 mmHg, o fluxo sanguíneo cerebral declina rapidamente.

Para o anestesiológico clínico, que tem o controle da pressão arterial em seu poder, o conceito de autorregulação contém vários ensinamentos. Um destes é o fato de que a pressão de perfusão não é idêntica a pressão arterial média. Primeiro, a pressão arterial é medida ao nível do coração e os fatores hidrostáticos podem reduzir a pressão de perfusão cerebral em 5 a 15 mmHg. Segundo, a pressão de perfusão cerebral é de fato a pressão arterial cerebral média menos a pressão intracraniana. Existem poucas ocasiões em cirurgia neurológica em que a pressão intracraniana pode ser ignorada. Um terceiro fator de complicação é o fato de que as áreas do tecido cerebral, quando a suplência do oxigênio é comprometida podem ter uma vasodilatação máxima mesmo sendo normal a pressão de perfusão cerebral. Neste caso, pode existir autorregulação e o fluxo declinará linearmente com a pressão.

Isto parece o suficiente para se perceber que o conceito de autorregulação não é útil em todos os casos porque existe um fator complicante adicional. Quando os animais tornam-se hipercapnicos antes da redução da pressão arterial média, a PCO_2 elevada produz vasodilatação, como será discutido. Ocorre um estado de hiperemia cerebral e nesta condição não ocorre a autorregulação. A distribuição da redução da resistência vascular cerebral é alterada de algum modo, e a hipotensão a níveis críticos em animais normais (50 mmHg) leva a perfusão com cessação aparente de fluxo sanguíneo em algumas áreas⁽¹⁴⁾.

Quando a pressão média se eleva acima de 180 mmHg o fluxo sanguíneo cerebral aumenta. Assim, as novas investigações tem demonstrado que a autorregulação tem limite tanto superior como inferior⁽¹⁵⁾. Quando a pressão arterial se eleva a níveis que produzem fluxo sanguíneo cerebral aumentado, segue-se edema cerebral. Isto sugere que o tônus arteriolar tem também um efeito protetor. A perda do tônus arteriolar leva a um aumento marcante na pressão hidrostática capilar e a perda da barreira hemato-encefálica, uma vez que se encontra substância proteica no líquido resultante de edema cerebral. Isto sugere que o nível próximo ao normal da pressão arterial pode ser de grande importância no manuseio de lesão cerebral, uma vez que os limites superior e inferior de autorregulação são alterados.

D - Fluxo Sanguíneo Cerebral e CO_2 — os efeitos da PCO_2 arterial sobre o fluxo sanguíneo cerebral tem sido documentado no homem. Entre $PaCO_2$ de 20 e 80 mmHg uma alteração de 1 mmHg produz 2-4% de modificação no fluxo sanguíneo cerebral. A faixa de queda do fluxo sanguíneo cerebral diminui em $PaCO_2$ de 20 mmHg (16). Tem sido sugerido que o desenvolvimento de isquemia cerebral neste ponto de redução de fluxo sanguíneo cerebral (4%) pode impedir vasoconstrição adicional: de fato, os maiores graus de redução de fluxo sanguíneo cerebral ocorrem quando a $PaCO_2$ está abaixo de 20 torr durante oxigenação hiperbárica no homem, ou quando a hipocapnia está associada com a hipotermia, em animais. Entretanto, tem sido difícil encontrar evidências convincentes de hipóxia de tecido cerebral na hipocapnia. As observações sugestivas tem sido encontradas com $PaCO_2$ de mmHg tanto no homem como em animais (17). Talvez a evidência mais convincente seja a observação da hiperventilação prolongada, no mico, após ligadura da artéria cerebral média demonstrando o aumento da taxa de lactado e depleção e ATP nas áreas e desenvolvimento no infarto (18).

Nossa orientação no momento tem sido dirigida para o cérebro como um órgão que tem uma taxa elevada e constante de consumo de energia necessitando de um fluxo sanguíneo alto e constante. As considerações dos efeitos do sistema nervoso simpático e da pressão arterial média parecem ter razão de ser. Porque então seria o fluxo sanguíneo cerebral tão sensível a PCO_2 , arterial?

Nossa apresentação até agora pode ser considerada como uma revisão de uma época de consideração global do fluxo sanguíneo cerebral e do metabolismo foram revistos os estudos do cérebro como um todo.

Mais atualmente desenvolveram-se técnicas para estudo das modificações de fluxo sanguíneo e consumo de energia em pequenas regiões do tecido cerebral. Principalmente pelos esforços de Niels Lassen (19), atualmente sabemos que, de fato, os fluxos sanguíneos regionais se modificam muito durante a atividade mental. Somente pequenas áreas do tecido cerebral participam a um mesmo tempo do trabalho mental, mas o aumento em fluxo sanguíneo da cortex, por exemplo, tem sido relatado durante a atividade visual (20).

Uma metodologia mais nova registra o consumo de glicose cerebral regional por meio da desoxiglicose, uma substância que penetra nas células e é fosforilada mas não é metabolizada. Os estudos preliminares indicam que o aumento do consumo de energia regional ocorre em paralelo com o aumento do fluxo sanguíneo regional durante a atividade mental.

Assim, em pequenas áreas do cérebro é necessário variar o fluxo sanguíneo cerebral para o trabalho intelectual. O mensageiro ideal para este controle poderia ser algum produto do metabolismo de energia. O dióxido de carbono parece realizar este papel.

E - Outros Mediadores Metabólicos do Fluxo Sanguíneo Cerebral — como foi mencionado na discussão do metabolismo cerebral o comportamento da taxa de oxigênio disponível para o tecido cerebral leva a um comprometimento marcante na taxa de glicose. Na hipoxemia arterial, por exemplo, os níveis de lactato do tecido cerebral começam a aumentar próximo a PaO_2 de 50 mmHg. O estudo de Severinghaus do tempo decorrido na resposta do fluxo sanguíneo cerebral às alterações na PCO_2 arterial sugerem que os efeitos do CO_2 no fluxo sanguíneo cerebral sejam primariamente pela alteração do pH do líquido extracelular periarteriolar ⁽²¹⁾. O aumento da glicose e a elevação do lactato intracelular e do ion hidrogênio leva a uma redução secundária do pH extracelular do cérebro. A elevação do lactato tissular tem sido proposta como um possível mediador metabólico do fluxo sanguíneo cerebral. Entretanto, quando o lapso de tempo do fluxo sanguíneo cerebral aumenta durante a hipóxia existe um aumento dos níveis de lactato do tecido cerebral, verificando-se haver um grande aumento do fluxo sanguíneo cerebral antes de qualquer aumento significativo de lactato no tecido ⁽²²⁾. Aparentemente, este súbito aumento no fluxo sanguíneo cerebral durante a hipóxia ocorre simultaneamente com uma queda significativa na PCO_2 tissular. As modificações nos níveis de lactato dos tecidos parecem ser muito lentas para controlar o fluxo sanguíneo cerebral em circunstâncias fisiológicas.

Certo número de outros ions agem no tônus arteriolar pial ⁽²³⁾. Em concentrações acima de 10 mEq/l, o potássio é um dilatador das arteríolas, piais, enquanto em concentrações abaixo de 10 mEq/l produz constrição. A elevação iônica de cálcio extracelular produz constrição.

A adenosina tem sido implicada no controle do fluxo sanguíneo na circulação coronária. Embora tenha sido encontrada uma pequena diferença negativa veno-arterial cerebral para adenosina em cães durante hipoxemia indicando liberação da adenosina do tecido cerebral, a significação fisiológica desta observação é questionável. A elevação da osmolaridade sanguínea é outro meio eficiente para aumentar o fluxo sanguíneo cerebral. Entretanto, ao contrário do músculo esquelético este efeito não tem importância fisiológica definida no tecido cerebral.

Em resumo, o estado atual de conhecimento de fisiologia do fluxo sanguíneo cerebral indica que este é relativamente insensível as modificações produzidas na distribuição do débito cardíaco pelo sistema nervoso simpático. Ainda mais, o fluxo sanguíneo cerebral permanece constante numa faixa relativamente grande de pressão de perfusão cerebral. As novas informações indicam que tanto o fluxo sanguíneo cerebral como o metabolismo se modificam bastante durante a atividade mental, mas que estas alterações ocorrem somente em áreas relativamente pequenas do cérebro e, ainda assim, não tem um efeito detectável sobre o consumo total cerebral de energia.

No presente momento, o mediador mais potente do fluxo sanguíneo cerebral continua a ser o dióxido de carbono. Novas observações parecem indicar que o lactato não desempenha normalmente um papel significativo na fisiologia da regulação do fluxo sanguíneo cerebral.

SUMMARY

CEREBRAL BLOOD FLOW AND METABOLISM

The present state of knowledge of physiology of cerebral blood flow indicates that brain blood is relatively insensitive to changes produced in the distribution of cardiac output by the sympathetic nervous system. Furthermore, brain blood flow remains constant over a relatively wide range of cerebral perfusion pressure. New information indicates that both cerebral blood flow and metabolism change markedly during mental activity, but that these changes occur only in relatively small areas of the brain and, therefore, do not have detectable effect upon overall cerebral energy consumption. At the present time, the most potent mediator of cerebral blood flow continues to be carbon dioxide. New observations appear to indicate that lactate does not normally play a significant role in the physiology of cerebral blood flow regulation.

REFERENCIAS

1. Sokoloff L, Mangold R, Wechsler R L et al — The effect of mental arithmetic on cerebral circulation and metabolism. *J Clin Invest* 34:1101, 1955.
2. Mangold R, Sokoloff L, Conner E et al — The effects of lack of sleep on the cerebral circulation and metabolism in normal young men. *J Clin Invest* 34:1092, 1955.
3. Saltin B and Ostrand P — Training of the oxygen transport system in man. *J Appl Physiol.* 22:1061, 1967.
4. Sokoloff L — Metabolism of the central nervous system in vivo. In: *Handbook of Physiology, Section 1, Neurophysiology, Vol III*, pp 1843-1864. Ed J Field, H W Magoun, and V E Hall, American Physiological Society, Washington, 1960.
5. Johansson H and Siesjo B K — Blood flow and oxygen consumption of rat brain in profund hypoxia. *Acta Physiol. Scand* 90:281, 1974.
6. Johansson H and Siesjo B K — Blood flow and oxygen consumption in the rat brain in dilutional anemia. *Acta Physiol Scand* 91:136, 1974.

7. Kety S S — Circulation and metabolism of the human brain in health and disease. *Amer J Med* 8:205, 1950.
8. Balazs R — Carbohydrate metabolism. In: *Handbook of Neurochemistry*, Volume 3, pp 1-36, Ed A Lajtha, Plenum Press, New York, 1970.
9. Cohen P J , Alexandre S C, Smith T C, et al — Effects of hypoxia and normocarbica on cerebral blood flow and metabolism in conscious man. *J Appl Physiol* 23:183, 1967.
10. Finnerty B A, Witkin L and Fazekas S J — Cerebral hemodynamics during cerebral ischemia induced by acute hypotension. *J Clin Invest* 33:1227, 1954.
11. Kety S S and Schmidt C F — The effects of altered arterial tension in carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption in young men. *J Clin Invest* 26:484, 1948.
12. Lassen N A — Control of cerebral circulation in health and disease. *Circ Res* 34:749, 1974.
13. Lassen N A — Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev* 39:183, 1959.
14. Eklof B, MacMillan V, and Siesjo B K — The effect of hypercapneic acidosis upon the energy metabolism of the brain in arterial hypotension caused by bleeding. *Acta Physiol Scand* 87:1, 1973.
15. Ekstrom-Jodal B, Hagendal E, Linder L E et al — Cerebral blood flow auto-regulation at high arterial pressure and different levels of carbon dioxide tension in dogs. *Eur Neurol* 6:6, 1972.
16. Reivich M — Arterial PCO_2 and cerebral hemodynamics. *Amer J Physiol* 206:25, 1964.
17. Harp J R and Wollman H — Cerebral metabolic effects of hyperventilation and deliberate hypotension. *Brot J Anaesth* 45:256, 1973.
18. Michenfelder J D and Sundt T M Jr — Cerebral A T P and lactate levels in the squirrel moneky following occlusion of the middle cerebral artery. *Stroke* 2:319, 1971.
19. Lassen N A, Hoedt-Rasmussen K, Sorensen S C et al — Regional cerebral blood flow in man determined by krypton 85. *Neurol (Minneap)* 13:719, 1963.
20. Risberg J and Ingar D H — Multibolus technique for measuring the distribution of cerebral blood flow over short intervals in man. *Circ Res* 31:889, 1972.
21. Severinghaus J W and Lassen N — Step hypocapnea to separate arterial from tissue PCO_2 in the regulation of cerebral blood flow. *Circ Res* 20:272, 1967.
22. Siesjo B K, Johannsson H, Ljunggren B et al — Brain dysfunction. In: *Hypoxia and Ischemia in Brain Dysfunction in Metabolic Disorders*, Ed F Plum, Raven Press, New York, 1974.
23. Betz E — Cerebral blood flow: tis measurements and regulation. *Physiol Rev* 52:595, 1972.