

AULA 6

O CÉREBRO. AGENTES NUTRIENTES. TOLERÂNCIA À HIPÓXIA

O grande progresso das técnicas da circulação extracorpórea convencional possibilitou a aplicação dessa tecnologia fora do ambiente da cirurgia cardíaca, com as adaptações necessárias à finalidade desejada. Nos dias atuais, a grande maioria dos hospitais modernos terciários, não raramente, faz uso de uma modalidade ou de uma variante da circulação extracorpórea em especialidades cirúrgicas diferentes da cirurgia cardíaca ou cardiovascular. De um modo geral, essas variantes da circulação extracorpórea convencional são também utilizadas nas unidades de hemodinâmica, nos ambientes de terapia intensiva e nas unidades de emergência, para citar apenas algumas dessas aplicações independentes da cirurgia cardiovascular. A ECMO e a ECLS são modificações importantes da circulação extracorpórea convencional em uso cada vez mais frequente.

Pacientes de todas as idades tem sido beneficiados pelo amplo emprego dessas técnicas de oxigenação, de remoção do dióxido de carbono e de sustentação da circulação. Os recém natos, entretanto, constituem um grupo muito particular e especial de pacientes devido às características anatômicas, histológicas e fisiológicas que apresentam. O organismo de um neonato representa uma fase de transição entre o feto e o organismo infantil. Após 28-30 dias de vida, o neonato estabiliza numerosas funções orgânicas e, de acordo com os critérios pediátricos vigen-

tes, passa a ser considerado um lactente. Durante o primeiro mês de vida, uma grande quantidade de funções se encontra em maturação. O mesmo ocorre com determinados órgãos, como os pulmões, o miocárdio e o cérebro.

O cérebro é o órgão que tem o maior consumo de oxigênio do organismo. Da mesma forma que os outros tecidos do organismo, o cérebro requer oxigênio e outros nutrientes, especialmente a glicose, para suprir as suas necessidades metabólicas. O metabolismo cerebral apresenta determinadas particularidades que merecem consideração especial.

A massa de tecido cerebral corresponde a apenas 2% da massa corporal total de um indivíduo. Em condições de repouso o metabolismo cerebral corresponde a 15% do metabolismo total do organismo. Entretanto, o cérebro consome a extraordinária parcela de 25% do total de energia consumida pelo organismo. Para manter-se em pleno funcionamento com essa extraordinária taxa metabólica o cérebro consome aproximadamente 20% de todo o oxigênio gasto pelo organismo.

A maior parte do gasto metabólico do cérebro ocorre nos neurônios. A maior necessidade da energia metabólica dos neurônios depende essencialmente da manutenção do funcionamento das bombas dos íons sódio e cálcio que são transportados para o lado externo das membranas dos neurônios e do transporte dos íons potássio e cloreto para o interior dessas células.

A maioria dos tecidos do corpo pode sobreviver sem oxigênio durante vários minutos; alguns tecidos podem tolerar a falta de oxigênio por períodos de até trinta minutos. Durante esse tempo, as células dos tecidos obtêm sua energia pelos processos do metabolismo anaeróbico, o que significa a liberação de energia

pela degradação parcial da glicose e do glicogênio, sem a participação do oxigênio. Esses processos produzem energia à custa do consumo de grandes quantidades de glicose e de glicogênio, mas em contrapartida produzem pouca energia. A capacidade do cérebro manter um metabolismo anaeróbico, ou seja - sem a utilização de oxigênio - é restrita. Uma das razões é a intensidade metabólica dos neurônios, que necessitam muito mais energia para o seu funcionamento do que a maioria das células do organismo. Além disso, a quantidade de glicogênio armazenado nas células do tecido cerebral é pequena e insuficiente para a manutenção da produção energética pela via anaeróbica. A maior parte da atividade dos neurônios, portanto, é dependente do transporte da glicose e do glicogênio pelo sangue que irriga o tecido cerebral. Esses dados explicam a razão pela qual o cérebro sofre injúria, diante de pequenos intervalos de interrupção do suprimento de oxigênio e de glicose. A interrupção do fluxo sanguíneo para o cérebro ou a sua diminuição, do mesmo modo que a falta total de oxigênio de modo súbito, no cérebro, podem causar inconsciência em períodos de 10 a 15 segundos.

A maior parte da energia utilizada pelas células cerebrais é suprida pela glicose derivada do sangue. Oxigênio e glicose para o metabolismo cerebral são obtidos do sangue que circula pelos capilares. A glicose normalmente armazenada nos neurônios, sob a forma de glicogênio, é suficiente apenas para dois minutos de atividade metabólica. É importante lembrar que a passagem da glicose do sangue capilar para o interior dos neurônios, não depende da presença de insulina, como acontece com a maioria das demais células do organismo. Isso é essencial, porque nos pacientes diabéticos graves a secreção de insulina é muito baixa ou nula. Entretanto, mesmo com insulina baixa ou inexistente a glicose se difunde para o interior dos neurônios, sem dificuldade. Essas características do metabolismo celular dos neurônios oferecem uma certa proteção ao tecido cerebral nas situações em que ocorre redução da oferta de oxigênio. Entretanto, a tolerância do tecido

cerebral à hipóxia, apesar da velocidade com que o oxigênio e a glicose são captados do sangue, é muito baixa. Quando a circulação do sangue é interrompida (hipotensão severa, hipóxia, parada cardíaca) o cérebro tem "autonomia metabólica" para um período que varia de 3 a 6 minutos. Durante esse período ocorrem alterações funcionais como perda de consciência, aumento do diâmetro das pupilas, excitação focal com produção de convulsões e outras alterações capazes de serem revertidas, se o fluxo sanguíneo para o cérebro for restaurado. À partir dos 3 a 6 minutos de isquemia ou de hipóxia as lesões cerebrais progridem rapidamente e, muitas dessas lesões podem deixar sequelas de longa duração ou mesmo permanentes, quando o fluxo sanguíneo cerebral é restabelecido. Na ausência de restabelecimento do fluxo sanguíneo cerebral com sangue oxigenado, após um período que pode variar dentre os diferentes indivíduos, mas que é sistematicamente de curta duração, ocorrem lesões progressivas e graves que se caracterizam pela irreversibilidade. É o estágio conhecido por morte cerebral.

PROTEÇÃO CEREBRAL

A proteção do sistema nervoso, especialmente do cérebro, constitui uma preocupação permanente das equipes que lidam com pacientes portadores de insuficiência respiratória aguda ou em pacientes que apresentam falência cardíaca aguda, devido à brusca redução da oferta de oxigênio ao tecido cerebral, seja por redução da tensão parcial de oxigênio no sangue que circula pelos capilares cerebrais (baixa PaO₂) ou pela redução do fluxo de sangue que circula pelos capilares cerebrais (hipoperfusão cerebral). Numerosos estudos do metabolismo cerebral e a ampla experiência clínica já demonstraram que o cérebro tem a menor tolerância à isquemia, dentre todos os órgãos. Esse conhecimento demonstra que qualquer método capaz de aumentar a oferta de oxigênio e glicose ao cérebro será capaz de oferecer proteção ao tecido cerebral contra as lesões produzidas pela

isquemia ou pela hipóxia. E, se um determinado método de preservação do metabolismo é eficaz para o cérebro, certamente também será um método protetor dos demais órgãos e sistemas do corpo humano.

A cirurgia cardíaca convencional, sob determinadas circunstâncias usa a redução da temperatura corporal (hipotermia) para oferecer proteção ao tecido cerebral. A redução da temperatura, diminui a velocidade das reações metabólicas e, desse modo, reduz o consumo de oxigênio na unidade de tempo. Outros inconvenientes da hipotermia, no entanto, tornam esse recurso indesejável nos procedimentos de ECMO e ECLS.

O fluxo sanguíneo cerebral consiste no suprimento de sangue para o cérebro em um determinado período de tempo. Em adultos normais, o fluxo sanguíneo cerebral é de cerca de 750 ml/min ou, expresso de outra forma, o fluxo sanguíneo cerebral corresponde a 15% do débito cardíaco. Esses dados equivalem a dizer que o fluxo sanguíneo cerebral de um indivíduo adulto corresponde a 50-54 ml/100 g de tecido cerebral/minuto. Estudos em laboratório determinaram que em recém nascidos, o fluxo sanguíneo cerebral é de aproximadamente 28 ml/100 g de tecido cerebral/minuto.

Apesar do emprego das técnicas de ECMO na insuficiência respiratória aguda ter contribuído para uma melhora bastante significativa nos índices de sobrevivência, uma preocupação de todas as equipes que lidam com essa tecnologia é o fato de que a principal causa de óbitos nessa população não é a insuficiência pulmonar irreversível. A maioria dos óbitos é causada por injúria cerebral resultante de hemorragias ou de infartos cerebrais. Tem igual importância o fato de que as causas de morbidade mais frequentemente encontradas nos pacientes tratados com a ECMO estão relacionadas a complicações intracranianas, de natureza hemorrágica ou

de natureza isquêmica. Com a expansão do emprego do ECMO a neonatos e lactentes com falência respiratória severa tornou-se possível coletar um maior número de informações sobre os resultados imediatos, a natureza das complicações e a sua severidade e a contribuição de cada uma das principais complicações para o resultado final observado.

A injúria cerebral que frequentemente ocorre nos pacientes submetidos ao tratamento com a ECMO pode ser atribuída a diversos eventos que incluem fenômenos ocorridos no período pré-ECMO e fenômenos ocorridos durante o próprio tratamento com a ECMO, sendo que, algumas vezes os dois conjuntos de fenômenos estão associados.

Os principais eventos pré-ECMO que devemos considerar incluem a exposição do paciente, especialmente os neonatos, à hipóxia profunda e ou asfixia que podem produzir injúria cerebral antes do início da terapia com o ECMO ou podem ter afetado os processos fisiológicos cerebrais, como por exemplo, a autoregulação. Algumas terapias usadas antes do tratamento com a ECMO, como a alcalose respiratória profunda ou a sua combinação com a instabilidade cardiovascular podem, do mesmo modo, afetar as funções cerebrais e contribuir para a produção da injúria cerebral.

Os principais fatores ligados ao ECMO que se acompanham de uma forte influência na produção de injúria cerebral são a heparinização sistêmica prolongada, as ligaduras da artéria carótida e da veia jugular interna, alterações do fluxo pulsátil, microtrombos formados no circuito da ECMO, exposição a agentes tóxicos como as substâncias plastificantes usadas na fabricação dos tubos de tygon dos circuitos e que podem ser absorvidos pelos tecidos dos pacientes.

Os neonatos e lactentes submetidos ao ECMO passaram por períodos de horas ou dias em hipóxia, o que torna essa circunstância um fator de grande preocupação em relação à produção de injúria cerebral. O cérebro responde à hipóxia com um aumento do fluxo sanguíneo, na tentativa de manter as necessidades de oxigênio e de glicose dentro de limites aceitáveis. Entretanto, os períodos prolongados de hipóxia severa resultam na perda da habilidade do cérebro controlar as suas próprias necessidades metabólicas pelo aumento do fluxo sanguíneo. Essa perda da autoregulação do fluxo sanguíneo cerebral expõe o cérebro hipóxico a lesões de graus variáveis de severidade. Esse mecanismo de autoregulação cerebral permite que graus leves de hipóxia sejam bem tolerados pelo cérebro, enquanto que a hipóxia severa e persistente, invariavelmente produz lesões que podem determinar o aparecimento de sequelas motoras ou cognitivas permanentes.

A regulação metabólica do fluxo sanguíneo cerebral é semelhante à que ocorre em outros tecidos do organismo. Como na maioria de outras áreas, o fluxo sanguíneo cerebral é muito relacionado ao metabolismo do tecido cerebral. Pelo menos três fatores metabólicos distintos exercem potentes efeitos no controle do fluxo sanguíneo cerebral: CO_2 , H^+ e O_2 . A elevação da concentração de CO_2 no sangue arterial que perfunde o cérebro aumenta muito o fluxo sanguíneo cerebral.

Acredita-se que o dióxido de carbono aumente substancialmente o fluxo sanguíneo cerebral por sua combinação com a água para formar ácido carbônico e a subsequente dissociação para formar íons hidrogênio. Os íons hidrogênio causam a dilatação dos vasos cerebrais, sendo essa dilatação quase que diretamente proporcional ao aumento da concentração de íons hidrogênio. Uma vez que o meio ácido deprime a atividade neuronal, esse mecanismo ajuda a manter uma concentração constante de íons hidrogênios nos líquidos cerebrais, e portanto, ajuda a manter o nível normal da atividade neuronal. Esse mecanismo regulador do fluxo cerebral é mais eficaz que o estímulo da hipóxia.

Certos fenômenos como a asfixia, a hipóxia e a hiper carbia, quando acentuadamente acima de determinados limites são capazes de bloquear a capacidade do cérebro regular o seu próprio fluxo sanguíneo e, em consequência, o aporte do oxigênio e da glicose necessários à manutenção das suas necessidades metabólicas. Quando isso ocorre, o fluxo sanguíneo através da rede capilar que nutre o tecido cerebral fica dependente da pressão arterial sistêmica. Se houver hipotensão arterial, o cérebro poderá sofrer injúria isquêmica, por redução do fluxo sanguíneo na sua rede capilar. Se, ao contrário, houver episódios de hipertensão arterial, o cérebro corre o risco de apresentar injúria hemorrágica, devido à hipermia e ao excesso de fluxo sanguíneo que atravessa a sua rede capilar própria. A perda da autoregulação cerebral, em presença de heparinização sistêmica, constitui um fator adicional de risco para a produção de hemorragias cerebrais, difusas ou focais.

O controle respiratório durante a ECMO às vezes envolve os dois extremos, hiperventilação ou hipoventilação com leve hiper capnia. Essas circunstâncias, associadas a outros elementos do procedimento, favorecem o agravamento ou o aparecimento de hemorragias ou outras lesões cerebrais. A hiperventilação, por exemplo, é usada frequentemente nas crianças com hipertensão pulmonar e contribui para a recuperação dessas crianças.

O estudo dos cérebros de crianças durante os procedimentos de ECMO mostrou aumento do volume cerebral, perda da autoregulação do fluxo sanguíneo cerebral, hipoperfusão cerebral reativa e hemodiluição.

O acompanhamento dos recém natos em uso de ECMO pelo ultrassom cerebral é extremamente importante e informativo e pode, muitas vezes, ser determinante na aceitação da criança para o tratamento ou na necessidade ou conveniência de

interromper o tratamento, diante da magnitude das hemorragias cerebrais ou da extensão da injúria isquêmica, em conjunto com os dados do exame clínico.

A monitorização do cérebro é, portanto, um elemento crítico dos procedimentos de ECMO, para preservar o tecido cerebral e assegurar uma sobrevida de boa qualidade e sem seqüelas ou, pelo menos, sem sequelas incapacitantes.