

EXTRAÇÃO CEREBRAL DE OXIGÊNIO

UM MODELO PRÁTICO E SUAS APLICAÇÕES CLÍNICAS

JULIO CRUZ*

RESUMO - A extração cerebral de oxigênio (ECO_2) constitui uma medida fisiológica prática, com múltiplas aplicações clínicas. Esta variável é calculada simplesmente como a diferença artério-jugular das saturações da oxi-hemoglobina (de sangue arterial e do bulbo jugular). Por se tratar de medida global, a ECO_2 não permite detecção de alterações regionais do hemometabolismo cerebral. Todavia, sempre que se lidar com modificações predominantemente (não exclusivamente) globais, a ECO_2 fornece informação fidedigna sobre o balanço (ou acoplamento) entre o consumo cerebral de oxigênio e o fluxo sanguíneo cerebral.

PALAVRAS-CHAVE: extração cerebral de oxigênio, hemometabolismo cerebral, oxigenação cerebral.

Cerebral extraction of oxygen: a practical model and its clinical applications

ABSTRACT - Cerebral extraction of oxygen (CEO_2) represents a practical physiologic measure, with multiple clinical applications. This variable is calculated as the arterio-jugular difference in oxyhemoglobin saturation (from arterial blood and from the jugular bulb). Because it involves global measurements, the CEO_2 does not allow detection of regional abnormalities in cerebral hemometabolism. However, when dealing with predominantly (not exclusively) global changes, the CEO_2 provides accurate information on the balance (or coupling) between cerebral consumption of oxygen and cerebral blood flow.

KEY WORDS: cerebral extraction of oxygen, cerebral hemometabolism, cerebral oxygenation.

A extração cerebral de oxigênio (ECO_2) foi inicialmente introduzida na literatura médica em 1985 por nosso grupo.¹ Neste trabalho também apresentamos pela primeira vez uma nova técnica para monitorização contínua da saturação de oxi-hemoglobina do bulbo jugular (SjO_2), com catéter de fibra óptica.¹

A ECO_2 reflete de forma acurada o balanço (ou acoplamento) entre o consumo cerebral de oxigênio (CCO_2)⁴ e o fluxo sanguíneo cerebral (FSC),¹⁰ em âmbito global. A ECO_2 calcula-se simplesmente como a diferença artério-jugular das saturações da oxi-hemoglobina, com medidas de sangue arterial geralmente obtidas da artéria radial, e medidas de sangue venoso cerebral obtidas do bulbo jugular.¹⁻⁷ Enquanto a ECO_2 representa medida fidedigna tanto em condições normais ou de anemia aguda,⁴ a diferença artério-jugular do conteúdo de oxigênio ($DAVO_2$)⁹ é muito limitada, por ser fidedigna somente em pacientes não anêmicos, com conteúdo total de hemoglobina acima de 12 g/dL.⁴

Um Modelo Teórico-Prático

Em condições de fisiologia normal, o CCO_2 global é o maior do organismo humano, requerendo aproximadamente 20% da oferta total de oxigênio corporal. Assim sendo, aproximadamente 20%

*Associate Professor of Neurosurgery, Department of Neurosurgery, Allegheny University of the Health Sciences, Philadelphia, Pennsylvania, U.S.A. Aceite: 12-outubro-1996.

do débito cardíaco são destinados apenas ao cérebro (o qual pesa somente 2% da massa corporal total aproximadamente).

A ECO_2 reflete exatamente o balanço entre a oferta de oxigênio e o consumo cerebral do mesmo elemento. Assim sendo, sem a necessidade de se medirem o CCO_2 e o FSC, pode-se precisamente quantificar diferentes graus de ajustamento entre os dois, ou seja, se o CCO_2 e o FSC estão devidamente acoplados. A partir de então, pode-se adotar múltiplas medidas terapêuticas visando a normalização da ECO_2 .

Nosso modelo teórico-prático está ilustrado nas Figuras 1, 2, 3 e 4. Na Figura 1 tem-se o modelo em condições de fisiologia normal. Assim sendo, com CCO_2 normal, o metabolismo neuronal combina oxigênio e glicose e produz gás carbônico. A tensão parcial de gás carbônico (PCO_2) tecidual media vasodilatação ou vasoconstricção (em resposta a aumentos ou diminuições da PCO_2 , respectivamente), e em condições normais a microcirculação mantém diâmetro normal. O neurônio extrai aproximadamente 32% do oxigênio ligado à oxi-hemoglobina arterial e arteriolar (SaO_2), restando aproximadamente 62% no lado venular e jugular (SjO_2). A faixa normal para a ECO_2 é 24% - 42% em adultos,^{3,5} e estimamos esta faixa em 17% - 35% em crianças (observações não publicadas).

Na Figura 2 tem-se o modelo de hipometabolismo cerebral, ou de "fisiologia normal" em estados de coma, com CCO_2 diminuído. Assim sendo, diminui também a PCO_2 a nível perimicrocirculatório, o que resulta em vasoconstricção. Entretanto, a relação entre FSC e CCO_2 encontra-se normal, e consequentemente a ECO_2 também permanece na faixa normal.

Na Figura 3 tem-se o modelo de hipoperfusão cerebral relativa, a qual denominamos hipóxia oliguêmica cerebral^{2,3}. Nestas condições, muito embora o CCO_2 esteja diminuído, a ECO_2 aumenta (acima de 42% em adultos e 35% em crianças), porque existe excessiva vasoconstricção microcirculatória. Consequentemente, a SjO_2 diminui, enquanto a SaO_2 mantém-se normal (ao contrário do que ocorreria em hipóxia hipoxêmica, devida a insuficiência respiratória).

Na Figura 4 tem-se o recíproco da hipóxia oliguêmica cerebral, o modelo de hiperperfusão cerebral relativa^{3,5,6}. Nestas condições, a ECO_2 diminui, e consequentemente a SjO_2 aumenta. O estado de hiperperfusão relativa constitui aberração da autorregulação metabólica do FSC, segundo a qual a diminuição do CCO_2 (e consequentemente da PCO_2 tecidual) levaria normalmente a um estado de vasoconstricção fisiológica (como na Figura 2).

Nossa experiência em grande série de pacientes com hipertensão intracraniana aguda traumática revelou recentemente que a hipóxia oliguêmica cerebral moderada é muito mais benéfica que a hiperperfusão relativa nas medidas iniciais (durante as primeiras horas após admissão hospitalar).⁷ Todavia, advogamos a normalização da condição de hipóxia oliguêmica cerebral aumentando-se lentamente e cuidadosamente o FSC sem que se comprometa o controle adequado da pressão intracraniana (PIC),² a qual deve ser mantida abaixo de 20 mm Hg em adultos, e 15 mm Hg em crianças. Da mesma forma, também advogamos a normalização da condição de hiperperfusão cerebral relativa, sempre que associada à hipertensão intracraniana aguda^{3,6}.

Aplicações Terapêuticas

A combinação de hipertensão intracraniana aguda e alterações fásicas do hemometabolismo cerebral constitui achado comum em : a) traumatismos cerebrais agudos graves; b) encefalopatias metabólicas (particularmente a encefalopatia hepática aguda grave); c) algumas formas de meningite e meningoencefalite; d) algumas formas de hemorragia intracraniana espontânea (não traumática). Caso haja lesões agudas intracranianas com efeito de massa, deve-se primeiramente aliviar a compressão cerebral cirurgicamente. A partir de então, havendo hipertensão intracraniana aguda associada a inchaço ("swelling") cerebral global, hemisférico ou mesmo regional, caberia a monitorização e tratamento das alterações predominantemente globais do hemometabolismo cerebral

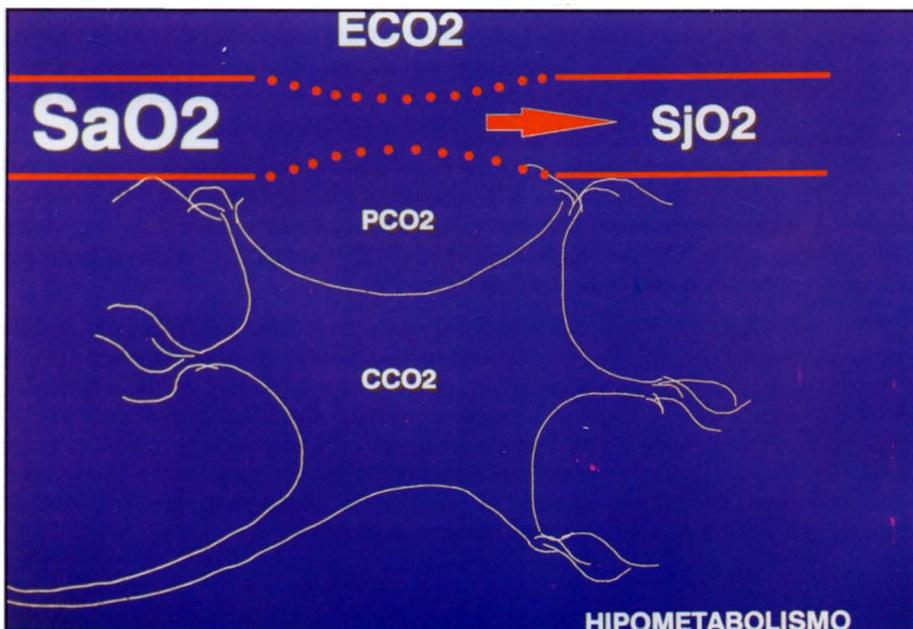
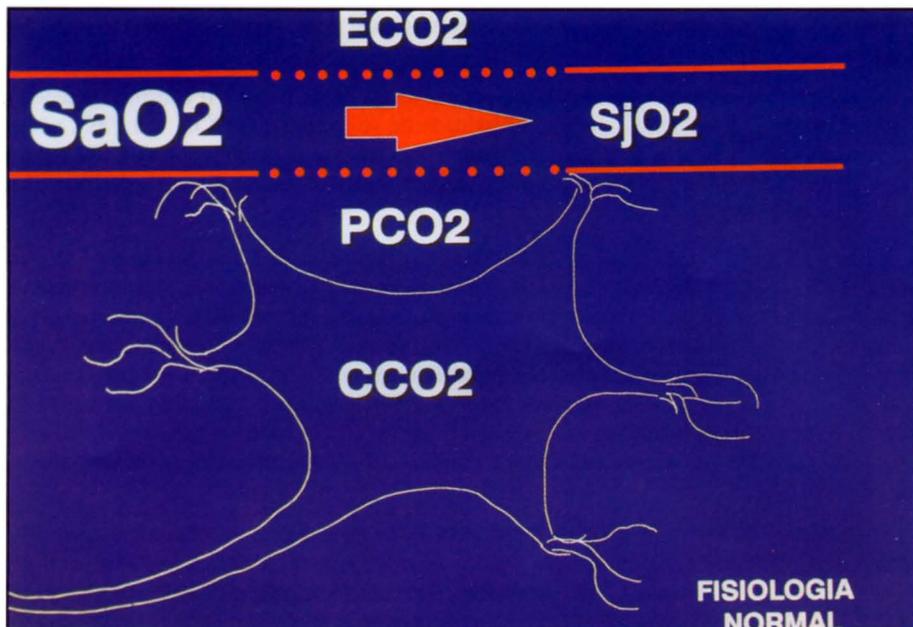


Fig 1 e 2. Diagrama ilustrando nosso modelo da unidade funcional hemometabólica cerebral, com o neurônio, o espaço intersticial, e a microcirculação. SaO_2 é a saturação da oxí-hemoglobina arterial (e arteriolar); SjO_2 é a saturação da oxí-hemoglobina venular (e do bulbo jugular); ECO_2 é a extração cerebral de oxigênio (a diferença entre os valores da SaO_2 e da SjO_2); CCO_2 é o consumo cerebral de oxigênio (intra-neuronal); PCO_2 é a tensão parcial de gás carbônico intersticial. A seta apontando da esquerda para a direita representa o fluxo sanguíneo cerebral. Fig 1, em cima. Fig 2, em baixo.

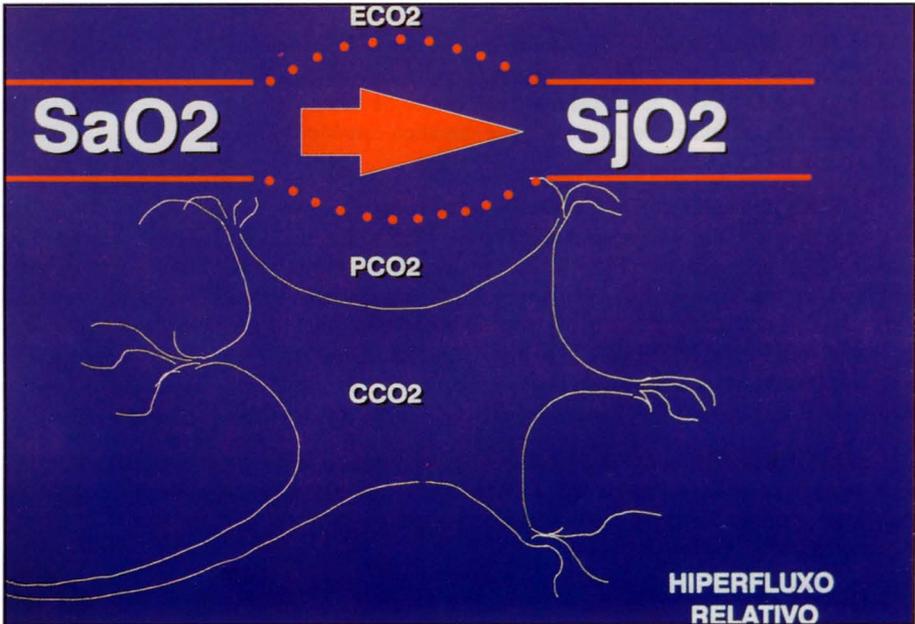
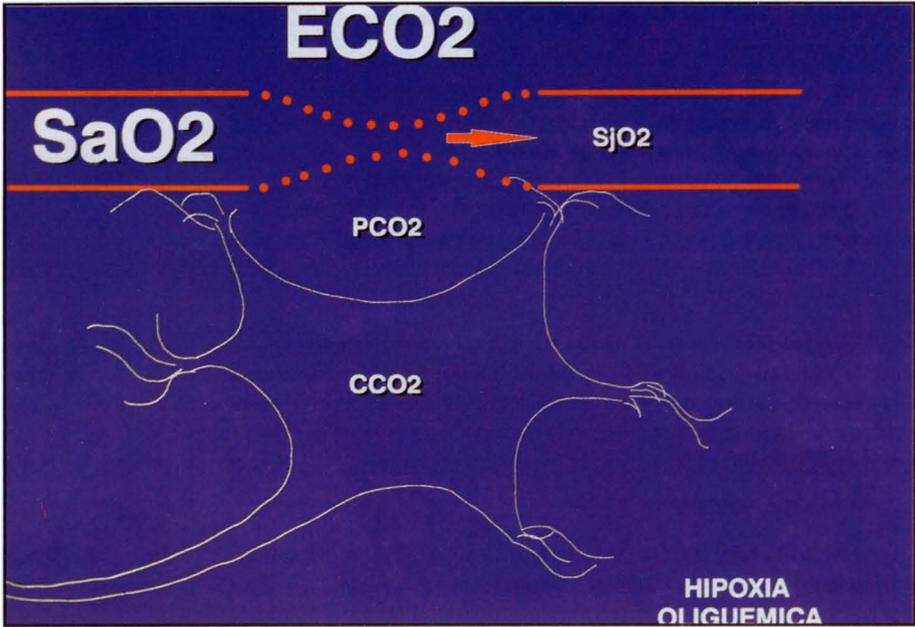


Fig 3 e 4. Ver legenda Figs 1 e 2. Fig 3, em cima. Fig 4, em baixo

através de avaliação: a) da PIC; b) da pressão de perfusão cerebral (PPC), definida como a diferença entre pressão arterial média (PAM) e PIC média; c) e da ECO_2 .

Em situações adversas nas quais não se possa obter monitorização da PIC, a PPC pode ser medida como a diferença entre a PAM e a pressão venosa cerebral obtida do mesmo catéter cuja ponta é colocada no bulbo jugular para medidas da ECO_2 . Assim sendo, a PPC modificada seria medida como a diferença entre PAM e PBJ (pressão do bulbo jugular). Em condições normais, a PBJ encontra-se numa faixa de aproximadamente 5 mm Hg a menos que a PIC (observações não publicadas). Isto implica que a PBJ deve ser considerada anormalmente alta se superior a 15 mm Hg em adultos. Em crianças não se conhecem valores normais para a PBJ, mas dever-se-iam evitar valores maiores que 10-15 mm Hg sempre que possível.

Em condições nas quais não se conte com monitores que expressem quantificação em mm Hg, pode-se ainda medir a PBJ em coluna líquida (como em medidas convencionais da pressão venosa central). Para tanto deve-se zerar a coluna líquida ao nível da mastóide. Para cada centímetro da coluna líquida (de soro fisiológico), multiplica-se o valor por 0,75, obtendo-se assim o valor convertido correspondente em mm Hg. Assim, por exemplo, 20 cm H_2O correspondem a 15 mm Hg.

Metas Terapêuticas

O valor normal aproximado para a PAM é 90 mm Hg (pode ser menor em crianças), correspondendo a aproximadamente 120 por 80 mm Hg (sistólica e diastólica, respectivamente). O valor normal médio para a PPC seria portanto 80 mm Hg (assumindo-se 10 mm Hg como normal para a PIC). Assim sendo, dever-se-iam evitar valores de PPC inferiores a 60 mm Hg aproximadamente (limite inferior da normalidade). Da mesma forma, dever-se-iam evitar valores de PIC superiores a 20 mm Hg em adultos e 15 mm Hg em crianças, e PAM inferior a 70-80 mm Hg.

Quanto à ECO_2 , as seguintes condições podem ser observadas:

- a) ECO_2 normal com PIC e PPC normais - neste caso não há indicações terapêuticas adicionais.
- b) ECO_2 normal com PIC aumentada - mesmo que a PPC esteja normal, deve-se baixar a PIC sem aumentar excessivamente a ECO_2 . Neste caso pode-se diminuir a PCO_2 arterial moderadamente, e manter-se a ECO_2 pouco aumentada, todavia dentro da faixa normal. A segunda opção seria a administração rápida intravenosa ("bolus") de diurético osmótico como o manitol, o qual baixa a PIC e diminui a ECO_2 ².
- c) ECO_2 diminuída com PIC normal - neste caso, se houver interesse em se normalizar a ECO_2 mesmo que a PIC esteja normal, deve-se evitar hiperventilação profunda. Isto porque a hiperventilação moderada, com PCO_2 arterial na faixa de 25-30 torr, seria suficiente para prevenir o desenvolvimento de hiperperfusão relativa acentuada secundariamente, com consequentes aumentos da PIC. Caso a ECO_2 esteja muito baixa (por exemplo 15%) com PIC normal (por exemplo 10 mm Hg), parece-nos aconselhável não se tentar normalizar a ECO_2 somente (com hiperventilação profunda), já que a meta principal da hiperventilação otimizada^{5,6} é normalizar simultaneamente a PIC (e consequentemente a PPC), assim como a ECO_2 , e não a ECO_2 somente.
- d) ECO_2 diminuída com PIC aumentada - mesmo que a PPC esteja normal, deve-se baixar a PIC e aumentar a ECO_2 , normalizando-se estas duas variáveis. Neste caso, a melhor opção seria diminuir-se a PCO_2 arterial até 19-20 torr se necessário (hiperventilação otimizada^{5,6}) através de aumentos da frequência respiratória.

e) ECO_2 aumentada com PIC normal - mesmo que a PPC esteja normal, deve-se diminuir (normalizar) a ECO_2 . Neste caso, se a PCO_2 arterial estiver baixa, deve-se reverter parcialmente a hipocapnia, diminuindo-se a frequência respiratória e consequentemente o volume-minuto. Esta manobra pode levar frequentemente à vasodilatação cerebral global microcirculatória, e aumento da

PIC. Caso esta última variável atinja valores anormalmente altos, deve-se imediatamente suplementar o tratamento com a administração rápida de manitol por via intravenosa, tão logo a PIC atinja níveis de 15-20 mm Hg. Com tal suplementação, obtém-se satisfatória diminuição da PIC e diminuição adicional da ECO_2 para valores normais. Isto porque o manitol tem um efeito duplo em estados de hipóxia oliguêmica cerebral, baixando a PIC e aumentando a SjO_2 (diminuindo consequentemente a ECO_2)².

f) ECO_2 aumentada com PIC aumentada - mesmo que a PPC esteja normal, deve-se simultaneamente baixar a PIC e a ECO_2 . Neste caso, a estratégia inicial seria a administração de manitol em altas doses, repetidas a cada 60-90 minutos,² até que se obtenha normalização simultânea das duas variáveis. Caso o manitol não atinja o objetivo desejado, a opção seguinte seria terapêutica barbitúrica (para simultaneamente baixar a PIC e o CCO_2). Entretanto, terapêutica barbitúrica deve ser considerada cuidadosamente, já que em alguns pacientes ela pode resultar em hipóxia oliguêmica cerebral acentuada.⁸ O mesmo pode se dizer de terapêutica hipotérmica, a qual induz hipotensão arterial (além de outros efeitos indesejáveis).

Considerações Finais

A abordagem terapêutica multivariável como acima exposta permite mais que somente a normalização da PIC e PPC (as quais não informam absolutamente sobre o metabolismo e função cerebrais⁹). Ao acrescentar-se a ECO_2 , tem-se informação para normalização da relação entre o CCO_2 e o FSC, sem a necessidade de se medirem os mesmos e, talvez mais importante, permitindo o ajustamento (acoplamento) terapêutico entre oferta e consumo (otimizados através de medidas da ECO_2 simplesmente). Cabe salientar que o tratamento intensivo destes pacientes leva aproximadamente uma semana, durante a qual medidas repetidas frequentes da ECO_2 devem ser consideradas a intervalos de 6 ou 8 horas aproximadamente.

Nossa estratégia básica ao *selecionarmos* pacientes para monitorização da PIC, PPC e ECO_2 envolve o critério combinado clínico (coma profundo) e tomográfico (inchaço cerebral e cisternas da base comprometidas). Neste grupo de pacientes, nossos resultados preliminares ao normalizarmos terapêuticamente a ECO_2 (ao invés da PIC e PPC somente) revelaram mortalidade na faixa de 5% a 13%, e boa recuperação neurológica (atividades independentes de vida) na faixa de 70% a 80%^{5,6}.

Mais recentemente, em grande série de 205 pacientes⁷ nos quais avaliamos recuperação neurológica em função de valores iniciais (precoce) da ECO_2 , a mortalidade esteve na faixa de 10% a 13% na grande maioria dos pacientes, em condições nas quais a ECO_2 inicial estava aumentada ou normal, respectivamente. Em contrapartida, a mortalidade foi de 37% num pequeno subgrupo de pacientes nos quais a ECO_2 inicial encontrava-se diminuída (hiperperfusão cerebral relativa).⁷ Tais achados são corroborados por estudo anterior de Uzzell e cols.,¹³ numa série menor de pacientes, na qual se observou melhor recuperação neurológica em pacientes com valores baixos de FSC durante a fase aguda do trauma, do que em pacientes que apresentavam hiperemia cerebral. No trabalho acima citado¹³ não se mediu a ECO_2 , mas o estado de hiperperfusão relativa foi estimado através de medidas do FSC.

Outros trabalhos têm sido apresentados^{11,12} nos quais não se adotou monitorização e otimização da ECO_2 , e nos quais foram revelados resultados menos satisfatórios do que os nossos, naquilo que se refere a taxas de mortalidade e boa recuperação neurológica. Nestes trabalhos,^{11,12} pacientes admitidos consecutivamente em coma agudo traumático foram submetidos a certas modalidades "padrão" de tratamento, sem estratificação (seleção) de acordo com o tipo de lesão tomográfica predominante. Assim sendo, "assumiu-se" o traumatismo cerebral agudo como uma doença única.^{11,12} Em nossos trabalhos⁵⁻⁷, todavia, pacientes não foram avaliados consecutivamente, mas selecionamos somente os casos mais graves do ponto de vista de inchaço cerebral e de hipertensão intracraniana aguda, além do estado de coma profundo.

Assim sendo, uma análise comparativa entre os nossos resultados e o de outros autores deve levar em consideração nossa seleção de pacientes. De fato, em uma destas séries recentes¹² de pacientes admitidos consecutivamente, somente 35% dos casos apresentaram inchaço cerebral traumático, dos quais somente 16% apresentaram cisternas da base comprometidas,¹² enquanto que na outra série os autores sequer descreveram os achados tomográficos correspondentes.¹¹ Diante do exposto, estudos futuros comparáveis aos nossos teriam que apresentar um critério de seleção de pacientes de acordo com diferentes tipos de lesão cerebral traumática, para serem submetidos a modalidades específicas de tratamento. Afinal, traumatismo cerebral agudo não é uma doença única, um fato recentemente realçado^{7,8}.

Agradecimentos - O autor agradece muito, a seus pais, Julio Adamor Cruz (in memoriam) e Hermendina Xavier Cruz, por 25 anos de apoio integral e inestimável durante o processo educacional; a Rotary Foundation of Rotary International, pela Bolsa de Pós-Graduação de um ano (1980-81) que lhe permitiu a adaptação inicial nos Estados Unidos; e aos médicos(as), enfermeiras(os), cientistas, e técnicos(as) que contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Cruz J, Allen SJ, Miner ME. Hypoxic insults in acute brain injury (abstr). *Crit Care Med* 1985;13:284.
2. Cruz J, Miner ME, Allen SJ, Alves WM, Gennarelli TA. Continuous monitoring of cerebral oxygenation in acute brain injury: injection of mannitol during hyperventilation. *J Neurosurg* 1990;73:725-730.
3. Cruz J, Gennarelli TA, Hoffstad OJ. Lack of relevance of the Bohr effect in optimally ventilated patients with acute brain trauma. *J Trauma* 1992;33:304-311.
4. Cruz J, Jaggi JL, Hoffstad OJ. Cerebral blood flow and oxygen consumption in acute brain injury with acute anemia: an alternative for the cerebral metabolic rate of oxygen consumption? *Crit Care Med* 1993;21:1218-1224.
5. Cruz J. Combined continuous monitoring of systemic and cerebral oxygenation in acute brain injury: preliminary observations. *Crit Care Med* 1993;21:1225-1232.
6. Cruz J. An additional therapeutic effect of adequate hyperventilation in severe acute brain trauma: normalization of cerebral glucose uptake. *J Neurosurg* 1995;82:379-385.
7. Cruz J. Relationship between early patterns of cerebral extraction of oxygen and outcome from severe acute traumatic brain swelling: cerebral ischemia or cerebral viability? *Crit Care Med* 1996;24:953-956.
8. Cruz J. Adverse effects of pentobarbital on cerebral venous oxygenation of comatose patients with acute traumatic brain swelling: relationship to outcome. *J Neurosurg* 1996;85:758-761.
9. Gibbs EL, Lennox WG, Nims LF, Gibbs FA. Arterial and cerebral venous blood: arterial-venous differences in man. *J Biol Chem* 1942;144:325-332.
10. Kety SS, Schmidt CF. The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: theory, procedure, and normal values. *J Clin Invest* 1948;27:476-483.
11. Muizelaar JP, Marmarou A, Ward JD, Kontos HA, Choi SC, Becker DP, Gruemer H, Young HF. Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. *J Neurosurg* 1991;75:731-739.
12. Rosner MJ, Rosner SD, Johnson AH. Cerebral perfusion pressure: management protocol and clinical results. *J Neurosurg* 1995;83:949-962.
13. Uzzell BP, Obrist WD, Dolinskas CA, Langfitt WD. Relationship of acute CBF and ICP findings to neuropsychological outcome in severe head injury. *J Neurosurg* 1986;65:630-635.