

EFEITOS DA ANESTESIA SOBRE O FLUXO SANGUÍNEO CEREBRAL E METABOLISMO (*)

DR. JAMES R. HARP ()**

1491

A maneira mais desejável de realizar uma anestesia seria com alteração mínima do consumo de oxigênio e do fluxo sanguíneo cerebral. Dos anestésicos venosos os barbituratos diminuem a necessidade metabólica cerebral em até 50% sem modificar o fluxo sanguíneo cerebral desde que mantida a $p\text{aCO}_2$, e a pressão de perfusão, os hipnoanalgésicos agem do mesmo modo sendo a queda do consumo metabólico cerebral bem menor.

A ketamina pode se tornar um anestésico perigoso na vigência de hipertensão intracraniana pelo aumento do fluxo sanguíneo cerebral, enquanto que o altesin diminui tanto o consumo metabólico de oxigênio como o fluxo sanguíneo cerebral.

Dos agentes inalatórios o halotano e o etrano exibem os mesmos efeitos, e todos os agentes voláteis parecem alterar a relação entre metabolismo e fluxo sanguíneo cerebral.

O ponto de maior importância no entretanto parece ser o do fato de alguns anestésicos exercerem um efeito protetor contra a hipóxia tissular cerebral como parece ser o caso em particular dos barbituratos.

AP1955

Em trabalho anterior (1) nós enfatizamos que o tecido cerebral tem uma necessidade de energia alta e relativamente fixa, que deve ser normalmente mantida exclusivamente através consumo aeróbico de glicose. Além disso, a relação entre a perfusão cerebral e o metabolismo cerebral não é alta, e a redução do fluxo sanguíneo cerebral em mais que 30% por hipotensão produz disfunção neurológica.

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

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

O fluxo sanguíneo cerebral é precisamente ajustado para ir de encontro as necessidades do metabolismo do tecido cerebral. Na presente discussão, apontaremos quais anestésicos podem ter efeitos maiores ou menores sobre o metabolismo cerebral e também que anestésicos podem ter efeitos sobre a associação entre o metabolismo cerebral e o fluxo sanguíneo cerebral.

Como clínicos, cada um de nós tem o perigoso hábito de comunicar a nossos pacientes que nós estamos "prontos para colocá-lo dormindo". Eu não acredito no sucesso de nenhuma intervenção cirúrgica realizado durante um sono normal. Se fosse possível, isto significaria que a anestesia não modificaria essencialmente o consumo de energia cerebral. Seria desejável realizar a anestesia com alteração mínima de consumo da energia cerebral? A resposta possivelmente é sim, na maioria das circunstâncias.

Sabemos, que a exposição prolongada mesmo a concentrações mínimas de anestésicos, têm efeitos inibitórios significativos sobre o processo anabólico. Um exemplo clássico é o aparecimento de anemia aplástica após exposição prolongada ao óxido nitroso (2). Por enquanto poucos são os estudos que descrevem os efeitos dos anestésicos sobre os processos de síntese do tecido cerebral, a não ser que os barbituratos e narcóticos interferem com a síntese da proteína do tecido cerebral (3).

Comprovação adicional do efeito disfuncional dos anestésicos sobre o metabolismo cerebral é a redução da taxa de glicose. Enquanto, virtualmente, toda glicose que entra no tecido cerebral é eventualmente convertida em CO₂ e água, o mesmo não ocorre imediatamente depois de sua entrada na célula. A glicose marcada, normalmente liga-se rapidamente a frações de aminoácidos, e metade ou menos da glicose marcada administrada transforma-se em CO₂ dentro de uma hora (4). Durante a anestesia, a glicose é muito mais rapidamente oxidada (5). Desde que o consumo de energia cerebral não é aumentado, isto deve significar que a molécula de glicose fica com menos possibilidades metabólicas.

A anestesia certamente não é um sono normal; será ela então um coma? Nós sabemos que em certas variedades de coma metabólico, como o coma diabético, coma hepático ou insuficiência renal, o consumo de energia cerebral é muito reduzido (3). Nas formas mais profundas destes tipos de coma, existe ausência total de resposta a dor. O consumo de energia cerebral é reduzido a metade. Como se pode ver, a anestesia clínica geralmente representa um estado, onde o consumo de energia cerebral está mais reduzido que durante o sono normal, mas menos que durante o coma.

I — ANESTÉSICOS ESPECÍFICOS

A — *Barbituratos* — De acordo com os achados de Kety e col., as doses sedativas de tiopental utilizadas pelos psiquiatras para induzir “sono crepuscular” não produzem alterações significativas no consumo do oxigênio cerebral (7). O plano superficial de anestesia, em que ocorrem movimentos por estímulo cirúrgico, reduz de 35% o consumo de oxigênio cerebral (8), e a anestesia profunda indicada pela supressão das ondas no eletroencefalograma está associada com uma redução de 50% no consumo da energia cerebral (9). Quando a PaCO₂ e a pressão de perfusão são mantidas relativamente constantes, o fluxo sanguíneo cerebral tem a mesma forma de magnitude. Os barbituratos de ação intermediária e prolongada produzem efeitos semelhantes aos tiobarbituratos. A redução marcada da necessidade metabólica cerebral de oxigênio (CMRO₂) e fluxo sanguíneo cerebral foi relatada em pacientes que tentaram o suicídio por sobredose de barbituratos (10). Estudos recentes de Michenfelder, em que foram administradas doses maciças de tiobarbituratos em cães durante circulação extracorpórea, indicam que a magnitude da depressão metabólica cerebral, mesmo associada a doses muito grandes de tiopental não excedam 50% (11).

B — *Narcóticos* — Dois estudos recentes da Universidade da Pensilvânia examinaram os efeitos do sulfato de morfina sobre o fluxo sanguíneo cerebral e o consumo de oxigênio no homem (12,13). No primeiro destes, 1 mg/kg dado por via venosa reduziu o consumo de oxigênio metabólico cerebral em 15%, enquanto que 2 mg/kg reduziu a CMRO₂ menos que 5%, e nenhuma dose afetou o fluxo sanguíneo cerebral. No segundo estudo, não foram feitas medidas de controle mas 2 mg/kg de morfina venosa produziu efeitos mínimos sobre a necessidade metabólica de O₂ e fluxo sanguíneo cerebral.

Estes estudos recentes estão em contradição com os resultados de um estudo anterior de Moyer em que 60 mg de morfina dados pela veia produziu uma redução de 40% na necessidade metabólica cerebral de O₂ em voluntários do sexo masculino sadios (14). O fluxo sanguíneo cerebral aumentou, provavelmente devido a um aumento de 12 mmHg na PaCO₂. É extremamente difícil conciliar estes resultados. Os estudos de Moyer foram feitos em voluntários acordados, enquanto que a série da Universidade de Pensilvânia foi em indivíduos curarizados e anestesiado com óxido nitroso. Certo número de estudos em animais parecem concordar com os estudos mais recentes no homem indicando um leve efeito dos hip-

no analgésicos sobre o metabolismo cerebral (16). A meperidina e o fentanil foram estudados em animal por terem o mesmo efeito que a morfina tanto sobre o fluxo sanguíneo cerebral como sobre a necessidade metabólica de O₂.

C — *Ketamina* — Dawson observou um aumento transitório (16%) no consumo do oxigênio cerebral depois da administração de 2 mg/kg de ketamina no cão, com 80% de aumento simultâneo no fluxo sanguíneo cerebral (17). Estes efeitos foram transitórios, retornando aos níveis de controle em 30 minutos, e podem ser abolidos pela administração de barbituratos. No homem, 3 mg/kg de ketamina por via venosa produziu um aumento de 60% no fluxo sanguíneo cerebral mas não aumentou o metabolismo cerebral de oxigênio (18). Os estudos do fluxo sanguíneo cerebral regional durante a anestesia de ketamina no homem, demonstram que este nitidamente aumentava nas regiões frontoparieto-occipital (19).

Este é um ponto de digressão apropriado para considerar o possível efeito de drogas anestésicas sobre a pressão intracraniana. O espaço intracraniano é essencialmente um espaço fechado. Ele contém 3 volumes, sangue, líquido céfalo-raquiano e tecido cerebral, todos eles não compressíveis. Assim, se a pressão dentro do espaço intracraniano é para permanecer constante, o aumento no volume do tecido cerebral, por exemplo, deve ocorrer simultaneamente com a redução no volume ou do sangue ou do líquido céfalo-raquiano.

O aumento do fluxo sanguíneo cerebral resulta num aumento do volume sanguíneo cerebral e, acompanhando, um aumento na pressão intracraniana. Enquanto o aumento da pressão intracraniana pode ser trivial em pacientes normais, ele pode ser vital em pacientes com lesão cerebral e pressão intracraniana basal elevada.

A ketamina foi relatada como produzindo um grave aumento na pressão intracraniana em pacientes com lesão cerebral, e não deve ser empregada em neuroradiologia (20).

D — *Óxido Nitroso* — Theye e Michenfelder, empregando a técnica do débito venoso para medir o consumo do oxigênio cerebral em cães, encontraram que o óxido nitroso a 70% aumenta em 11% o consumo do oxigênio cerebral sob raquianestesia, ou raquianestesia associada a 0,1% ou 0,4% de halotano (21). O óxido nitroso a 50% não tem efeito no consumo de oxigênio cerebral quando associado a raquianestesia mais 0,7% de halotano.

No homem, o óxido nitroso tem somente efeitos mínimos sobre o fluxo sanguíneo cerebral e consumo de oxigênio. Em três estudos separados em voluntários sadios a necessidade

metabólica cerebral de O_2 foi reduzida de 10 a 20% enquanto que o fluxo sanguíneo cerebral ficou inalterado (^{22,23,24}).

E — *Halotano* — Três laboratórios diferentes examinaram os efeitos do halotano no fluxo sanguíneo cerebral e no metabolismo no homem. Cohen relatou uma queda de 15% no consumo de oxigênio cerebral e ligeiro aumento no fluxo sanguíneo cerebral durante a inalação de 1,2% de halotano em oxigênio (²⁵). Muito da redução da necessidade metabólica cerebral de O_2 foi atribuída a baixa temperatura corporal. McHenry (²⁶) descreveu uma queda de 26% no metabolismo com 1% de halotano e 50% de óxido nitroso. Novamente, o fluxo sanguíneo cerebral foi ligeiramente aumentado. Christiansen (²⁶) notou uma queda na necessidade metabólica cerebral de O_2 de 26% enquanto que o fluxo sanguíneo cerebral aumentou em 27% durante administração de 1% de halotano e 66% de óxido nitroso.

Os resultados de estudos em animais foram comparáveis a estas observações no homem (^{28,29}). Aumentando-se as doses de halotano produz-se maior grau de depressão metabólica cerebral.

É importante notar que o halotano produz uma hiperperusão relativa do tecido cerebral ou uma hiperemia cerebral. Esta dissociação entre necessidade metabólica cerebral e fluxo sanguíneo parece ser característica de todos os anestésicos voláteis. Este ponto tem correlação clínica pois, pequeno aumento no volume sanguíneo cerebral conduz a elevação acentuada da pressão intracraniana.

F — *Etrano* — Parece provável que os efeitos do etrano sobre o fluxo sanguíneo cerebral e metabolismo sejam os mesmos do halotano. Aqui os dados dose-resposta existem para o homem, pois aumentando-se a dose produz-se maior grau de redução na necessidade metabólica de O_2 e a redução de 50% desta ocorre durante administração de etrane a 3% (³⁰).

G — *Outros Agentes Inalatórios* — O ciclopropano (³¹) e o éter dietílico (³²) foram descritos como tendo um efeito bifásico sobre o consumo de oxigênio cerebral com maior grau de redução da $CMRO_2$ em doses baixas e altas. A evidência deste fenômeno não é inteiramente convincente. No caso do ciclopropano, a análise dos dados no homem revela que a redução de 40% na necessidade metabólica cerebral notada durante administração de ciclopropano a 5% foi grandemente devida a um valor excessivamente baixo (10% de controle) em voluntários. Em adição, o achado da redução de 11% da $CMRO_2$ durante ciclopropano a 20% não é de bom crédito com a observação subsequente do mesmo laboratório quando

20% de ciclopropano causou uma redução de 23% na $CMRO_2$ (24).

Nós falamos que todos os agentes voláteis parecem alterar a relação entre metabolismo cerebral e fluxo sanguíneo cerebral. Smith, num estudo baseado de hipocapnia de Severinghaus, encontrou evidências que ele acredita, indicam que esta discordância não depende dos efeitos dos anestésicos sobre a musculatura lisa vascular (33). Ainda mais, a relação de tempo entre a concentração alveolar do anestésico aumentada e a resposta do fluxo sanguíneo cerebral sugere que o aumento no fluxo sanguíneo segue-se as alterações iniciais no metabolismo tissular.

Os efeitos do altesin, anestésico esteróide venoso, sobre o fluxo sanguíneo difere tal como os barbituratos daqueles dos anestésicos voláteis; o fluxo sanguíneo cerebral declina na mesma proporção do consumo da energia cerebral e não há hiperemia relativa. Aqui o efeito da droga sobre o fluxo sanguíneo cerebral é quase instantâneo com a queda máxima ocorrendo em 90 segundos depois da administração venosa (34).

II — EFEITOS DOS ANESTÉSICOS NO EQUILÍBRIO ENTRE PRODUÇÃO E CONSUMO DE ENERGIA

Anteriormente nós descrevemos os efeitos dos anestésicos sobre a produção de energia do cérebro e sobre o fluxo sanguíneo cerebral. A importante questão do efeito destas drogas sobre o equilíbrio da energia do tecido cerebral não pode ser respondida baseando-se nas evidências apresentadas anteriormente. Uma importante questão para ser respondida seria se os anestésicos podem tornar o tecido cerebral mais vulnerável a hipóxia ou se, por outro lado, os anestésicos podem de fato ter um efeito protetor contra a hipóxia tissular cerebral.

Foi estabelecido há muito tempo que determinados hipno analgésicos, incluindo certo número de barbituratos e o éter dietílico, inibiam a oxidação "in vitro" dos substratos pelo tecido cerebral (3,8). Baseados nestes e nos estudos subsequentes (30), supõe-se que os anestésicos produzem um bloqueio da transferência de eletrons do ADNH para ADF. O trabalho de Cohen e col (25) demonstrou que todos os anestésicos voláteis testados deprimem a respiração mitocondrial desta maneira.

A maneira com que as drogas anestésicas alteram a função do sistema nervoso central seria interferindo na suplência de energia. O tecido cerebral contém quantidades limitadas de compostos fosfatados de alto teor energético que

podem ser considerados como reservatórios de energia. Se os anestésicos interferem com a suplência de energia, é lógico que as reservas de energia estarão diminuídas sob a anestesia. Entretanto, os estudos antigos tanto quanto os mais recentes demonstraram que os barbituratos e os anestésicos voláteis produzem taxas aumentadas de reservas de energia do tecido cerebral e da fosfocreatina, em particular (37,38). Uma revisão cuidadosa destes estudos indicam que quando são tomados cuidados para prevenir a autólise pós-morte que ocorre muito rapidamente no caso de reserva de energia, quando se tomam medidas de subsídio sobre o efeito do pH intracelular no equilíbrio da creatinofosfoquinase, os anestésicos não modificam a reserva de energia cerebral. O tempo não permite uma revisão detalhada das evidências que relacionam um possível efeito protetor das drogas anestésicas. Entretanto, podemos resumir dizendo que a anestesia profunda com barbituratos, que reduz o consumo de energia cerebral em 50%, prolonga o tempo de sobrevivência durante a isquemia completa de 6 minutos para 12 minutos, e que este grau de proteção é o máximo alcançável pelas drogas anestésicas (10).

As observações apresentadas são compatíveis com o conceito de que os anestésicos reduzem o consumo de energia cerebral pela inibição inicial da função neuronal. A interferência observada com a produção de energia mitocondrial não parece ser mecanismo da ação anestésica.

SUMMARY

EFFECTS OF ANESTHESIA ON CEREBRAL BLOOD FLOW AND METABOLISM

Any change of cerebral blood flow or metabolism during anesthesia may be considered undesirable. During anesthesia cerebral glucose metabolism is increased. Barbiturates decrease cerebral metabolic needs up to 50%, without changing blood flow as long as perfusion pressure and paCO_2 are maintained. Narcotics decrease only slightly cerebral blood flow and oxygen demand. Ketamine may be dangerous in patients with increased intracranial pressure, because it increases cerebral blood flow. Althein decreases cerebral blood flow and metabolism. Halothane as well as enflurane apparently increase cerebral blood flow while metabolism is decreased. The most important clinical consequences of these studies are relative effects of these alterations on cell function and whether the decrease in metabolism is protective against hypoxia or is a consequence of disturbed cellular metabolism.

REFERÊNCIAS

1. Harp J — Fluxo sanguíneo cerebral e metabolismo. Rev Bras Anest 26:418, 1976.
2. Lassen H C A, Henrikson E, Neukirch S, et al — Treatment of tetanus: Severe bone marrow depression after prolonged nitrous oxide anesthesia. Lancet 1:527, 1956.

3. Fink B R and Maschke R H — Anesthetic effects on cerebral metabolism. *Anesthesiology* 39:199, 1973.
4. Sacks W — Cerebral metabolism of doubly labeled glucose in humans in vivo. *J Appl Physiol* 20:117, 1965.
5. Geiger A, Kawakita Y and Barkulis S S — Major pathways of glucose utilization in the brain in perfusion experiments in vivo and in vitro. *J Neurochem* 5:323, 1960.
6. Kety S S — Circulation and metabolism of the human brain in health and disease. *Amer J Med* 8:205, 1950.
7. Kety S S, Woodford, R B, Harmel M H et al — Cerebral blood flow and metabolism in schizophrenia. *Amer J Psychiat* 104:765, 1947-48.
8. Wechsler R L, Dripps R D and Kety S S — Blood flow and oxygen consumption of the human brain during anesthesia produced by thiopental. *Anesthesiology* 12:308, 1956.
9. Pierce E C, Lambertson C J, Deutsch S et al — Cerebral circulation and metabolism during thiopental anesthesia and hyperventilation in man. *J Clin Invest* 41:1664, 1962.
10. Harp J R and Siesjo B K — Effects of anesthesia on cerebral metabolism. In: *A Basis and Practice of Neuroanesthesia*, Ed E Gordon, Excerpta Medica, New York, 1975, pp 83-116.
11. Michenfelder J D — **Personal Communication**
12. Jobes D R, Kennell E, Bitner R et al — Effects of morphine nitrous oxide anesthesia on cerebral autoregulation. *Anesthesiology* 42:30, 1975.
13. Bush G, Kennell E, Mull T, et al — Effects of morphine on cerebral blood flow and metabolism and systemic hemodynamics in man. Abstract, American Society of Anesthesiologists, October, 1972.
14. Moyer J H, Pontius R, Morris G, et al — Effect of morphine and n-allylnormorphine on cerebral hemodynamics and oxygen metabolism. *Circ* 15:379, 1957.
15. Takeshita H, Michenfelder J D and Theye R A — The effects of morphine and n-allylnormorphine on canine cerebral circulation. *Anesthesiology* 37:605, 1972.
16. Messick J M and Theye R A — Effects of pentobarbital and meperidine on canine cerebral and total oxygen consumption rates. *Can Anaesth Soc J* 16:321, 1969.
17. Dawson B, Michenfelder J D and Theye R A — Effects of ketamine on canine cerebral blood flow and metabolism: Modification by prior administration of thiopental. *Anesth Analg* 50:443, 1971.
18. Takeshita H, Okuda Y and Atuo D — The effects of ketamine on cerebral circulation in man. *Anesthesiology* 39:69, 1972.
19. Lassen N A and Tweed W A — Anesthesia and cerebral blood flow. In: *A Basis and Practice of Neuroanesthesia*, Ed E Gordon, Excerpta Medica, New York, 1975, pp 113-133.
20. Lockhart C H and Jenkins J T — Ketamine induced apnea in patients with increased intracranial pressure. *Anesthesiol.* 37:92, 1972.
21. Theye R A and Michenfelder J D — The effect of nitrous oxide on canine metabolism. *Anesthesiology* 29:119, 1968.
22. Wollman H, Alexander S C, Cohen P J, et al — Cerebral circulation during general anesthesia and hyperventilation in man. *Anesthesiol* 26:329, 1965.
23. Alexander S C, Smith T C, Strobel G, et al — Cerebral carbohydrate metabolism of man during respiratory and metabolic alkalosis. *J Appl Physiol* 24:66, 1968.
24. Smith A L, Neigh J L, Hoffman J C, et al — Effect of general anesthesia on autoregulation of cerebral blood flow in man. *J Appl Physiol* 29:665, 1970.
25. Cohen P J, Wollman H, Alexander S C, et al — Cerebral carbohydrate metabolism in man during halothane anesthesia. *Anesthesiol* 25:185, 1964.
26. McHenry L W, Slocum H C, Bwens H E, et al — Hyperventilation in awake and anesthetized man. *Arch Neurol (Chic)* 12:270, 1965.

27. Christiansen M S, Rasmussen K and Lassen N A — Cerebral vasodilation by halothane anesthesia in man and its potentiation by hypotension and hypocapnea. *Brit J Anaesth.* 39:927, 1967.
28. Theye R A and Michenfelder J D — The effect of halothane on canine cerebral metabolism. *Anesthesiol* 29:1113, 1968.
29. McDowall D G — The effects of clinical concentrations of halothane on the blood flow and oxygen uptake of the cerebral cortex. *Brit J Anaesth* 39:186, 1967.
30. Wollman H, Smith A L and Hoffman J C — Cerebral blood flow and oxygen consumption in man during electroencephalographic seizure patterns induced by anesthesia with Ethrane. *Fed Proc* 28:356, 1969.
31. Alexander S C, Colton E T, Smith A L, et al — The effects of cyclopropane on cerebral and systemic carbohydrate metabolism. *Anesthesiol* 32:236, 1970.
32. Wollman H, Smith A L and Pender J W — Cerebral circulation and metabolism in man during general anesthesia with diethyl ether in man. Presented at the American Society of Anesthesiologists' Meeting, Washington, D C, 1968.
33. Smith A L — The mechanism of cerebral vasodilation by halothane. *Anesthesiol* 39:581, 1973.
34. Keaney N P, McDowall D G, Turner J M, et al — The time course of cerebral circulatory and metabolic changes with Althesin. *Brit J Anaesth* 45:117, 1973.
35. Quastel J H and Wheatley A H — Narcosis and oxidations of the brain. *Proc Roy Soc Biol* 112:60, 1932.
36. Cohen P J — Effect of anesthetics on mitochondrial function. *Anesthesiol* 39:153, 1973.
37. Goldberg N D, Passonneau J V and Lowry O H — Effect of changes in brain metabolism on the levels of citric acid cycle intermediates. *J Biol Chem* 241:3997, 1966.
38. Brunner E A, Pannonneau J V and Molstad C — The effect of volatile anesthetics on levels of metabolites and on metabolic rate in brain. *J Neurochem* 18:2301, 1971.