

SIMULAÇÃO DE PROCESSOS ISQUÊMICOS RESULTANTES DO CLAMPEAMENTO DE ARTÉRIA CEREBRAL

Andreazza, J. K.¹, Coelho, F. T.² e Pinto, L. T.^{3*}

¹ aluno de doutorado, ² aluno de graduação, I.C., ³ professor

* Laboratório de Neuroengenharia Computacional
Departamento de Engenharia Química e Engenharia de Alimentos
Universidade Federal de Santa Catarina, 88090-400 Florianópolis, SC
e-mail: leonel@enq.ufsc.br

RESUMO – O objetivo deste trabalho é a aplicação de modelo matemático dinâmico para o estudo de processos isquêmicos que ocorrem no tecido cerebral devido à diminuição do fluxo sanguíneo local, provocando redução da concentração de oxigênio nas regiões vizinhas. Uma consequência para os tecidos atingidos é a hipoxia ou a anoxia, ou seja, a deficiência parcial ou total de oxigênio. Este déficit pode produzir lesões que levam à morte do tecido. O entendimento dos fenômenos associados à falta de O₂ que segue um curso de isquemia é importante para que se possa impedir que a área lesada evolua para um infarto. Modelos matemáticos fenomenológicos apoiados nas leis de conservação são preditivos e permitem a comparação com dados experimentais.

INTRODUÇÃO

Para manter a homeostase no corpo humano, o suprimento de oxigênio precisa ser o adequado para satisfazer as necessidades metabólicas do tecido. O O₂ é transportado pela circulação sanguínea, na qual existem vários mecanismos físicos e químicos envolvidos. Entre estes mecanismos podem ser citados os transportes difusivo e convectivo e a reação entre oxigênio e hemoglobina no capilar, a passagem pela barreira hemato-encefálica e o consumo de oxigênio no tecido pelo processo metabólico celular. Apenas uma pequena quantidade do oxigênio contido no capilar está dissolvida no plasma. Aproximadamente 97% dele está combinado com a hemoglobina

contida nos glóbulos vermelhos, formando a oxihemoglobina. A relação entre o oxigênio dissolvido no plasma e o oxigênio associado com a hemoglobina é considerada a capacidade que o sangue possui para oxigenação. Ao longo de todo o capilar as células sanguíneas vermelhas liberam o oxigênio, que por sua vez difunde-se no plasma e então para dentro do tecido. A Figura 1 mostra um esquema da micro-circulação sanguínea. Podem ser encontrados muitos artigos na literatura descrevendo o comportamento do sistema vascular, ao nível dos capilares cerebrais e sob uma abordagem matemática. A maior parte destes trabalhos descreve o apenas o estado estacionário.

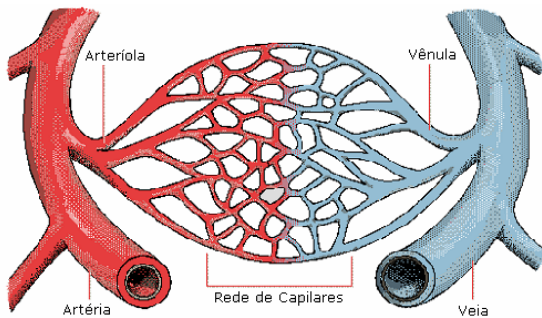


Figura 1 – Esquema da estrutura da microcirculação sanguínea

Recentemente um modelo matemático fenomenológico foi proposto, envolvendo equações diferenciais parciais para o capilar e para o tecido, capaz de prever o comportamento do processo de oxigenação para o tecido cerebral (Andreazza, 2003). Este trabalho utiliza este modelo matemático para estudar a oxigenação tecidual em condições adversas, como no caso de um processo isquêmico cerebral.

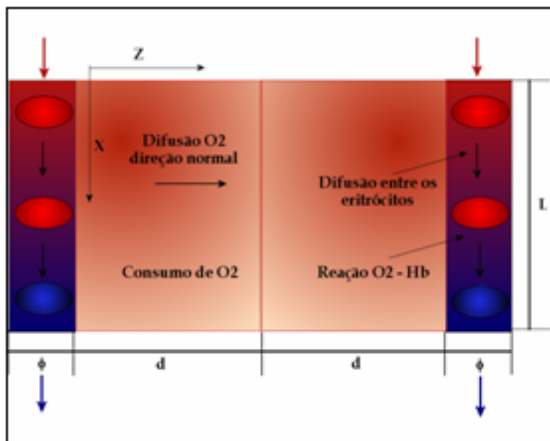


Figura 2 – Fenômenos envolvidos no sistema capilar-tecido

Neste modelo é utilizada a geometria cilíndrica para representar os capilares. A Figura 2 mostra dois capilares cilíndricos e paralelos com comprimento L , separados por uma distância $2d$. O fornecimento de oxigênio para o tecido adjacente a eles, ocorre através das superfícies laterais dos capilares sanguíneos.

Esta representação espacial é uma simplificação da complexa rede de capilares sanguíneos cerebrais. No entanto, uma comparação entre os resultados obtidos e dados da literatura confirma a sua validade. Como mostra a Figura 2, na extremidade inicial do capilar, entra um sangue rico em O_2 , que está em condições de equilíbrio com a hemoglobina arterial. O capilar está em contato com uma região de baixa concentração de oxigênio, o tecido. Isto cria um gradiente de concentração entre ambos, fazendo com que o oxigênio livre, difunda-se para o tecido onde entrará na rota metabólica celular para fornecer energia para o organismo.

A função do sistema de transporte de oxigênio é assegurar uma pressão parcial de oxigênio intracelular mínima que permita a fosforilação oxidativa para suprir o O_2 requerido pelas necessidades metabólicas (Shoemaker et al., 1989). Estudos experimentais da microcirculação dos capilares mostram que os eritrócitos, por possuírem diâmetro equivalente ao diâmetro dos capilares, seguem uns aos outros axialmente (Whitmore, 1968). Com esta informação é desprezado o perfil radial e, em consequência, a difusão radial na região do capilar. Em outras palavras, os perfis de concentração no capilar para o oxigênio e a oxihemoglobina ocorrem apenas na direção axial. Neste trabalho o sangue é considerado homogêneo.

MODELAGEM MATEMÁTICA DO PERFIL DO OXIGÊNIO

O modelo proposto para o capilar sanguíneo considera a variação temporal das concentrações apenas na direção do fluxo sanguíneo cerebral. As dependências funcionais das variáveis

no capilar, concentração de O_2 , e de HbO_2 são $C_{O_2}^C = C_{O_2}^C(x, t)$ e

$C_{HbO_2} = C_{HbO_2}(x, t)$, respectivamente.

Para o tecido a concentração de oxigênio varia nas direções axial, paralela ao fluxo sanguíneo no capilar, e normal ao capilar, $C_{O_2}^t = C_{O_2}^t(x, z, t)$. As direções x e z representam, respectivamente, a direção axial nos capilares e a direção normal aos capilares, no tecido.

A reação entre o O_2 e Hb ocorre dentro dos eritrócitos. Quase todo o oxigênio está inicialmente associado com a hemoglobina. Conforme o sangue vai avançando pelo capilar, o oxigênio vai migrando para o tecido, onde é consumido pelo metabolismo celular, e a concentração de HbO_2 vai reduzindo, até atingir o valor comum nas veias, aproximadamente $1,65 \cdot 10^{-5} \text{ mol}_{HbO_2}/\text{ml}_{\text{sangue}}$.

Balanços de massa, equações 1 e 2, para a oxihemoglobina e oxigênio no capilar, respectivamente. A equação para a oxihemoglobina contém um termo convectivo, um termo difusivo na direção axial e o termo da reação com o oxigênio. A equação para o oxigênio inclui o termo que representa a interface com o tecido, aqui descrito pela difusão do oxigênio no tecido, normal ao capilar:

$$\frac{\partial C_{HbO_2}}{\partial t} + v \cdot \frac{\partial C_{HbO_2}}{\partial x} = D_{HbO_2} \cdot \frac{\partial^2 C_{HbO_2}}{\partial x^2} + T \quad (1)$$

$$\frac{\partial C_{O_2}^C}{\partial t} + v \cdot \frac{\partial C_{O_2}^C}{\partial x} = D_{O_2}^C \cdot \frac{\partial^2 C_{O_2}^C}{\partial x^2} + \frac{4D_{O_2}^t}{\phi} \cdot \frac{\partial C_{O_2}^t}{\partial z} \Big|_{z=0} - T \quad (2)$$

Para o oxigênio no tecido o balanço de massa, equação 3, inclui apenas o termo difusivo, normal ao capilar, e o termo da reação metabólica:

$$\frac{\partial C_{O_2}^t}{\partial t} = D_{O_2}^t \cdot \frac{\partial^2 C_{O_2}^t}{\partial z^2} - k \cdot C_{O_2}^t \quad (3)$$

Condições de Contorno para o Modelo Matemático

Na entrada do capilar, $x=0$, usam-se condições de contorno do primeiro tipo, equações 4 e 5, associadas às concentrações arteriais:

$$C_{O_2}^C(0, t) = C_{O_2}^{art} \quad (4)$$

$$C_{HbO_2}(0, t) = C_{HbO_2}^{art} \quad (5)$$

Na saída do capilar, o sangue encontra a vênula, onde cada capilar individualmente contribui pouco para a sua concentração, que é homogênea. A inexistência de gradientes de concentração leva a condições de contorno do segundo tipo, equações 6 e 7:

$$\frac{\partial C_{HbO_2}}{\partial x} \Big|_{x=L} = 0 \quad (6)$$

$$\frac{\partial C_{O_2}^C}{\partial x} \Big|_{x=L} = 0 \quad (7)$$

Para a interface capilar - tecido é considerado que a passagem dos gases respiratórios (O_2 e CO_2) através barreira hemato-encefálica, ocorre por difusão livre. A condição de inexistência de resistência é de continuidade da pressão parcial de oxigênio nos dois lados da interface, equação 8, ou seja:

$$P_{O_2}^t(x, 0, t) = P_{O_2}^C(x, t) \quad (8)$$

Finalmente, na parte média do tecido, $z=d$, é usada a condição de simetria, equação 9:

$$\frac{\partial C_{O_2}^t}{\partial z} \Big|_{z=d} = 0 \quad (9)$$

RESOLUÇÃO NUMÉRICA

O Método das Linhas é uma técnica muito útil para solucionar sistemas de equações diferenciais parciais envolvendo variáveis espaciais e temporais. As equações diferenciais parciais são transformadas em sistemas de equações diferenciais ordinárias por meio da discretização espacial. O problema então se transforma em um problema de valor inicial e um algoritmo baseado neste método inclui duas partes: discretização espacial e um integrador no tempo. Neste trabalho a discretização espacial é feita por diferenças finitas centrais. O mesmo procedimento é adotado para as condições de contorno. O conjunto de equações diferenciais ordinárias resultante é solucionado pelo uso de um Runge-Kutta de quarta ordem, proposto por Gear (1971). A linguagem computacional usada foi o Fortran, com o compilador Visual Fortran 5. As condições iniciais foram definidas a partir de dados da literatura, para as concentrações normais nas artérias, a oxihemoglobina contida no sangue é $2,134 \cdot 10^{-5} \text{ mol}_{\text{HbO}_2}/\text{ml}_{\text{sangue}}$, e do O_2 é, $1,45 \cdot 10^{-7} \text{ mol}_{\text{O}_2}/\text{ml}_{\text{sangue}}$. A partir delas são construídos perfis lineares ao longo do capilar.

RESULTADOS

O modelo matemático proposto neste trabalho permite simular a oxigenação tecidual para várias patologias. Uma delas é a oclusão de uma artéria. Nessa situação, ou seja, no clampeamento de uma artéria ocorre uma súbita e quase imediata parada da circulação de sangue arterial. Na região de perfusão tecidual deste vaso destacam-se dois tipos de situação: a) zona de infarto – Parada completa da

perfusão sangüínea e oxigenação provoca a morte celular por hipoxia; b) zona de isquemia – Uma significativa parada da perfusão, capaz de interromper o trabalho celular, porém insuficiente para provocar a morte da célula por hipoxia. O metabolismo celular passa de predominantemente aeróbio para anaeróbio. Estas regiões começam a se formar nas partes situadas ao lado do final venoso do capilar e na região de simetria do tecido.

O modelo matemático é utilizado para simular uma oclusão abrupta e completa do fluxo sangüíneo cerebral, FSC, pelo clampeamento de uma artéria cerebral. No tecido ocorre uma isquemia ocasionando uma redução nas concentrações de O_2 .

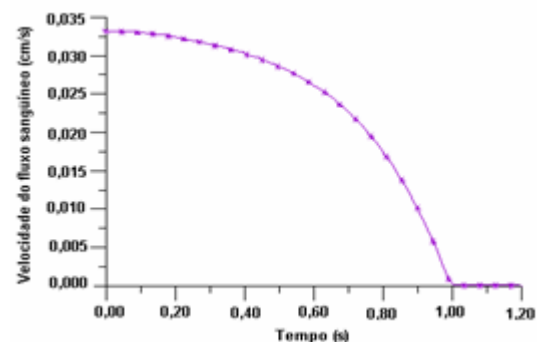


Figura 3 – Redução do FSC

Para a simulação do clampeamento foi usada a função representada na Figura 3, aonde a velocidade decai de 0,033 cm/s para zero em um segundo. Uma vez interrompido o fluxo sangüíneo, o processo metabólico cerebral consome o oxigênio existente, reduzindo significativamente a sua concentração no tecido e nos capilares. Como consequência a concentração de oxihemoglobina e a pressão parcial de oxigênio, C_{HbO_2} e $P_{\text{O}_2}^c$ evoluem para zero no capilar, como mostrado nas Figuras 4 e 5.

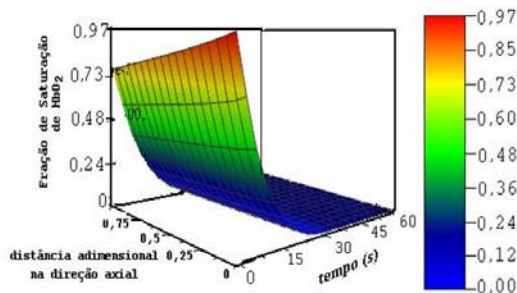


Figura 4 – Evolução temporal de HbO_2 no capilar

A pressão média de oxigênio no tecido inicialmente tem o valor de 27,25 mmHg, atingindo 5 mmHg em 11,25 s e zero em 45 s. O estado de inconsciência ocorre no intervalo de 5 s a 10 s e o tecido nervoso começa a morrer próximo dos 45 s. Estes resultados estão de acordo com Sangrey e Levy (2005) os quais mostram que a perda da consciência pode ocorrer em 7 s devido à parada de fluxo sanguíneo para o cérebro.

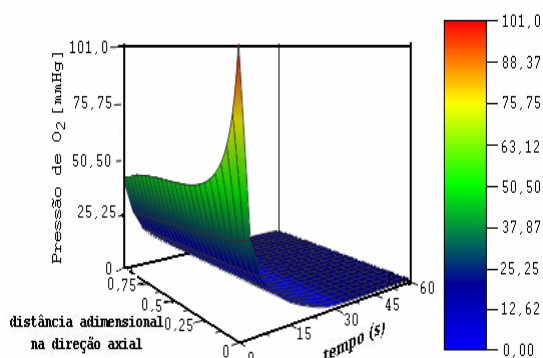


Figura 5 – Evolução temporal de O_2 no capilar

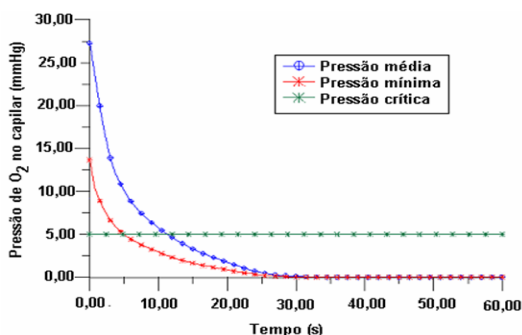


Figura 6 – Perfis das pressões média e mínima de O_2 no tecido

As regiões afetadas com a diminuição do fornecimento de nutrientes e de oxigênio no tecido são: a zona de “infarto” onde ocorre lesão tecidual pela parada completa da perfusão e oxigenação e a “zona de penumbra” ou isquemia onde a redução acentuada do fluxo sanguíneo e oxigenação impede o funcionamento celular normal. Portanto, quando o fornecimento é comprometido, a hipoxia ou anoxia podem começar nesta região. Persistindo este quadro de interrupção do fluxo sanguíneo por estes vasos a maior parte do tecido nervoso morre por falta de nutrição, resultando na destruição de grande parte do próprio cérebro. O cérebro não é capaz de manter nível significativo de metabolismo anaeróbico. Uma das razões para isto é a alta taxa metabólica dos neurônios, de modo que é necessária muito mais energia para cada célula cerebral do que na maioria dos tecidos. Uma razão adicional é que a quantidade de glicogênio presente não fornece energia suficiente. As reservas de oxigênio no tecido cerebral também são pequenas, portanto, a maioria da atividade neuronal depende do fornecimento, a cada segundo, de glicose e oxigênio pelo sangue. Somando-se estes fatores, pode-se compreender por que uma parada súbita do fluxo sanguíneo ou queda abrupta da oxigenação sanguínea pode provocar inconsciência de 5 a 10 s (Guyton e Hall, 1997). A persistência da situação provoca uma ativação de mecanismo intracelular de destruição celular.

CONCLUSÃO

O modelo matemático foi testado para uma situação fisiológica comum de hipoxia, caracterizada por uma interrupção sanguínea súbita, denominada neste trabalho de “clameamento de uma artéria cerebral”. Para

o caso de infarto e isquemia, a falta de fornecimento de oxigênio, desequilibra a reação cinética entre a hemoglobina e o oxigênio no capilar, favorecendo a etapa de dissociação. O oxigênio livre difunde-se para o tecido nervoso, de modo a manter o metabolismo celular o máximo de tempo possível. As regiões afetadas pela falta de oxigenação são denominadas “zona de infarto”, onde ocorre lesão tecidual pela parada completa da perfusão e oxigenação. Por outro lado, na chamada “zona de penumbra” ou isquêmica há apenas uma redução acentuada do fluxo sanguíneo e abastecimento de oxigênio.

NOMENCLATURA

C_{HbO_2} - Concentração de oxihemoglobina ($\text{mol}_{\text{HbO}_2}/\text{cm}^3$)

D_{HbO_2} - Coeficiente difusivo axial de oxihemoglobina (cm^2/s)

$C_{\text{HbO}_2}^{\text{art}}$ - Concentração de HbO_2 no sangue de alimentação ($\text{mol}_{\text{HbO}_2}/\text{cm}^3$)

$C_{\text{O}_2}^{\text{t}}$ - Concentração de O_2 no tecido ($\text{mol}_{\text{O}_2}/\text{cm}^3$)

$C_{\text{O}_2}^{\text{c}}$ - Concentração de O_2 no capilar ($\text{mol}_{\text{O}_2}/\text{cm}^3$)

$C_{\text{O}_2}^{\text{art}}$ - Concentração de O_2 livre no sangue de alimentação ($\text{mol}_{\text{O}_2}/\text{cm}^3$)

$D_{\text{O}_2}^{\text{t}}$ - Coeficiente difusivo normal ao capilar de O_2 no tecido (cm^2/s)

$D_{\text{O}_2}^{\text{c}}$ - Coeficiente difusivo axial de O_2 no capilar (cm^2/s)

$P_{\text{O}_2}^{\text{t}}$ - Pressão parcial de O_2 no tecido (mmHg)

$P_{\text{O}_2}^{\text{c}}$ - Pressão parcial de O_2 no capilar (mmHg)

T - Reação cinética entre $\text{Hb} - \text{O}_2$ ($\text{mol}/\text{min} \cdot \text{ml}_{\text{sangue}}$)

v - velocidade do sangue (cm/s)

L - comprimento do capilar (cm)

ϕ - espessura do capilar (cm)

k - constante de velocidade para consumo de O_2 no tecido cerebral (s^{-1})

x - distância axial do capilar (cm)

z - distância no tecido normal ao capilar (cm)

z - distância no tecido normal ao capilar (cm)

d - espessura do tecido (cm)

REFERÊNCIAS

Andreazza, J. K., Modelagem e simulação da oxigenação tecidual, Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Santa Catarina. Fevereiro de 2003.

Gear, C. William. Numerical initial value problems in ordinary differential equations. Prentice-Hall, New Jersey, 1971

Guyton, A. C. e Hall, J. E. Tratado da Fisiologia Médica. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1997

Sangrey, T. e Levy, W. B., “Conduction velocity costs energy”, Neurocomputing 65-66, 907-913, 2005.

Shoemaker, W.C.; S. Ayres.; A. Grenvik; P.R. Holbrook; W. L. Thompson; The Society of Critical Care. Textbook of Critical Care. 2.ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 1989.

Whitmore, R. L., Rheology of the Circulation, Pergamon, Oxford, 1968

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho teve o apoio do CNPq – Brasil