
PROPOSIÇÃO DE MECANISMO DE CONTROLE PARA O ACOPLAMENTO ENTRE O FLUXO SANGUÍNEO E O METABOLISMO

L. T. Pinto, C. L. Riella e J. K. Andrezza

Departamento de Eng. Química e Eng. de Alimentos/UFSC, Florianópolis, Brasil

e-mail: leonel@enq.ufsc.br

Abstract: In this work is studied the coupling of cerebral blood flow and cellular metabolism. It is proposed a control system to maintain close physiological condition the oxygen pressure at cellular tissue. It is used a proportional controller and the proportional gain, $\alpha = 2,2$, is determined by optimization of the mathematical model. The model takes into account the blood flow, diffusions and chemical reactions in the capillary and in the tissue. The metabolic reaction is oxygen first order. The studied case is active hyperemia in which the increase of cellular metabolism represents an increase of local blood flow. The system shows a fast response time and the medium pressure of oxygen remains close of normal values, which is 37 mmHg.

Palavras-chave: controle proporcional, vaso dilatação, autorregulação do fluxo sanguíneo.

Introdução

O cérebro humano é extremamente dependente do metabolismo para manter sua integridade funcional e estrutural. Devido a esta dependência o fornecimento de oxigênio e glicose tem que ser contínuo e adequado. Tanto o oxigênio quanto a glicose são enviados para todas as regiões do cérebro através da circulação sanguínea. A circulação sanguínea é regulada para que o fluxo sanguíneo cerebral se mantenha constante em diversas situações. Entretanto, o fluxo sanguíneo se altera rapidamente em resposta a alterações da atividade neural local [1].

Diante disso, diversos estudos afirmam que o fluxo sanguíneo cerebral (CBF), a taxa metabólica cerebral de oxigênio (CMRO₂) e a taxa metabólica cerebral de utilização de glicose (CMR_{glc}) estão firmemente acoplados no repouso e durante ativações neurais [2]. A regulação do fornecimento de oxigênio e glicose pelo CBF é ajustada de acordo com as necessidades do tecido.

Diversos esforços tem sido feitos para elucidar quais são os fenômeno e os mecanismos envolvidos no acoplamento entre o CBF, CMR_{glc} e CMRO₂, em estados cerebrais fisiologicamente ativados, mas ainda não se tem total clareza a respeito deste assunto.

Um das formas de controle metabólico pelo fluxo sanguíneo local é a hiperemia ativa. Nela ocorre

aumento do fluxo sanguíneo para o tecido cerebral quando este se torna altamente ativo. O aumento do metabolismo local promove o consumo extremamente rápido dos nutrientes do tecido, ocasionando a liberação de grandes quantidades de substâncias vasodilatadoras.

A partir deste tipo de mecanismo de regulação, neste trabalho é apresentado uma estratégia de ação de controle para a regulação do fornecimento de oxigênio para o tecido quando este é submetido a uma perturbação no metabolismo tecidual. Se a velocidade do fluxo sanguíneo é função da diferença de taxa metabólica inicial e a nova taxa metabólica em cada ponto do tempo, então a variação da velocidade do fluxo sanguíneo acompanha a variação da constante de consumo metabólico. O objetivo final é determinar o tempo de resposta, para que o organismo se ajuste a esta perturbação e o tempo de relaxação necessário para que o sistema retorne a condição inicial, depois de cessado o estímulo metabólico.

Materiais e Métodos

Modelos matemáticos dinâmicos para analisar os perfis de concentrações de HbO₂, O₂ e Glicose nos capilares sanguíneos e dos dois últimos no tecido celular cerebral são desenvolvidos no Laboratório de Neuroengenharia Computacional, Neurolab/UFSC desde 2001. O modelo utilizado neste trabalho é detalhadamente descrito em Andrezza *et al.* (2006), [3]. Nele são considerados o fluxo sanguíneo no capilar e os fenômenos de difusão no capilar e no tecido. São levadas em conta as reações entre a hemoglobina e o oxigênio no capilar e de consumo de oxigênio no tecido. Uma descrição das reações metabólicas de interesse pode ser encontrada em Gusatti e Pinto (2006), [4]. O modelo ainda considera a influência da barreira hematoencefálica. A reação metabólica é proposta como de primeira ordem para a concentração de oxigênio, de modo que contém um parâmetro, aqui denominado ‘constante cinética de consumo de oxigênio no tecido’, k. O modelo utilizado permite a previsão da resposta do sistema a mudanças do fluxo sanguíneo capilar e a variações na concentração arterial de oxigênio e da taxa metabólica. O modelo é então utilizado para analisar a influência mútua entre o fluxo sanguíneo e a cinética metabólica.

Para o cálculo do fluxo sanguíneo é usada a lei de Poiseuille, para fluidos newtonianos em regime laminar. Segundo ela, o fluxo (Q) é diretamente proporcional à diferença de pressão entre as extremidades do capilar (ΔP) e inversamente proporcional à resistência capilar (R). R , por outro lado, aumenta com o comprimento do capilar, L , e com a viscosidade do plasma, η , e diminui com o diâmetro do capilar, (φ). Estas dependências são descritas nas equações (1) e (2). Pode-se observar pelo fato de que o raio, ou diâmetro, do capilar é elevado a quarta potência, que pequenas variações na sua dimensão causam grandes variações na resistência vascular e, conseqüentemente, grandes variações no fluxo.

$$Q = \frac{\Delta P}{R} \quad (1)$$

$$R = \frac{8 \cdot \eta \cdot L}{\pi \cdot r^4} \quad (2)$$

Por outro lado, $Q = 2\pi r^2 \cdot v$, onde v é a velocidade do fluxo sanguíneo. Assim, a relação entre a velocidade do fluxo e o raio do capilar é dada pela equação (3).

$$v = \frac{r^2 \cdot \Delta P}{8 \cdot \eta \cdot L} \quad (3)$$

A velocidade do fluxo sanguíneo foi associada à constante de reação do metabolismo tecidual (k_{VB}) através de uma estratégia de controle do tipo proporcional [5]. Neste trabalho, para as condições normais esta constante tem o valor de $7,2 \text{ s}^{-1}$. A função erro é dada pela equação seguinte:

$$e(t) = k(t) - k_{VB} \quad (4)$$

Onde $k(t)$ é o valor instantâneo da constante cinética.

A estratégia adotada é a de ação controladora proporcional ao afastamento do valor base. Deste modo, a velocidade do fluxo sanguíneo foi calculada com o auxílio de um fator de correção da velocidade normalizada, ou seja, a ação de controle sobre a velocidade, $\beta(t)$, conforme a equação (5).

$$\beta(t) = \alpha \cdot e(t) + 1 \quad (5)$$

Sendo α o ganho do controle proporcional.

Assim, a velocidade instantânea pode ser definida pela equação (6):

$$v(t) = \beta(t) \cdot v_0 \quad (6)$$

Onde $v_0 = 0,033 \text{ cm/s}$ é a velocidade média do fluxo sanguíneo em condições normais.

O tempo de resposta é aqui definido como o tempo necessário para que o organismo se ajuste a uma variação do metabolismo através do mecanismo de vasodilatação. Como perturbação é utilizado um aumento no metabolismo, caracterizado pelo incremento da constante de reação metabólica. No intervalo de um segundo a constante k passa de $7,2 \text{ s}^{-1}$ para $14,4 \text{ s}^{-1}$, permanecendo então neste valor pelo segundo seguinte. O incremento é dado pela equação (7) e é mostrado na Figura 1.

$$k(t) = 7,2 + 14,93 \cdot t - 7,7 \cdot t^2 \quad (7)$$

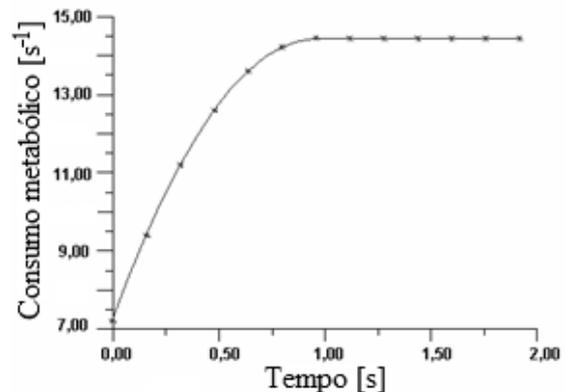


Figura 1: Perfil do aumento da constante da reação do consumo de oxigênio no tecido metabolismo após num intervalo de dois segundos.

A ação de controle, β , tem um comportamento semelhante ao da constante metabólica, conforme mostra a Figura 2 para os diversos ganhos utilizados no trabalho.

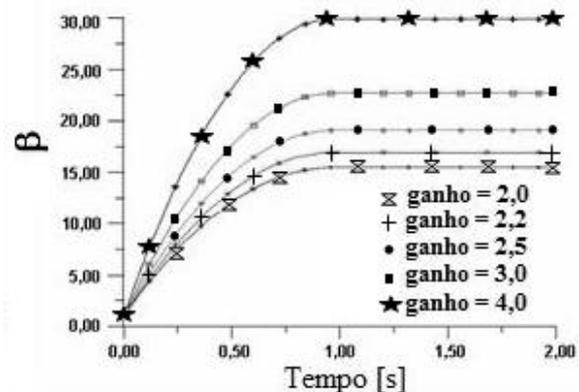


Figura 2: Perfis da ação de controle da velocidade do fluxo sanguíneo para diferentes α .

Finalmente, substituindo a equação (3) na equação (6) e considerando que a mudança de metabolismo não influencia os valores de ΔP , η e L , obtém-se a equação (8), que mostra como o raio varia com a ação de controle e com a constante metabólica.

$$r = r_0 \sqrt{\alpha \cdot e(t) + 1} \quad (8)$$

Das equações infere-se que o fluxo sanguíneo depende diretamente do raio do capilar, o qual está associado à constante metabólica através do ganho α . Neste trabalho são analisados os cinco seguintes valores para o ganho proporcional, 2,0 - 2,2 - 2,5 - 3,0 e 4,0. Em todos os casos o modelo matemático dinâmico foi solucionado e se verificou o comportamento dos valores médios e mínimos da pressão de oxigênio no tecido. O objetivo é escolher o valor de α que, após a perturbação, faça a pressão média retornar ao valor inicial, impedindo que a pressão mínima fique inferior à pressão crítica.

Resultados

A Figura 3 mostra o comportamento da pressão média de oxigênio no tecido, para os diversos ganhos. A linha horizontal indica a pressão média inicial, 27 mmHg. Observa-se que, para o ganho de 2,2, a pressão média final é a mais próxima da inicial. Acompanhando o comportamento dinâmico da pressão média observa-se que ela cai inicialmente, como consequência do aumento do metabolismo. Este efeito é quase imediatamente compensado pelo aumento do diâmetro do capilar, levando a pressão média a oscilar em torno do valor da pressão média. Por outro lado, a figura mostra que, em termos de pressão média, a resposta do sistema é quase instantânea, já que atinge o patamar inicial praticamente ao mesmo tempo em que a constante da reação atinge o novo valor, isto é, após um segundo do início da perturbação.

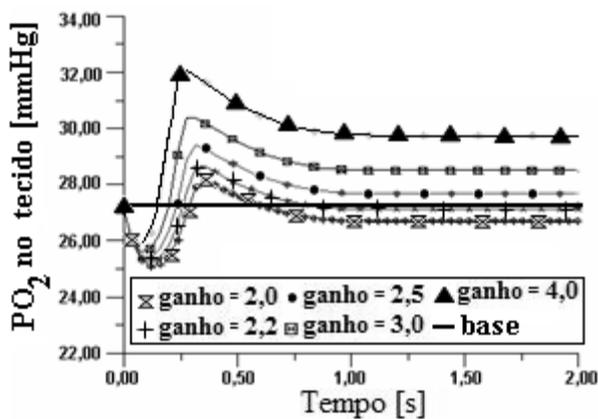


Figura 3: Perfis das pressões de oxigênio médias no tecido ao longo do tempo para vários valores de ganhos.

A região do tecido que apresenta a menor oxigenação é chamada "lethal corner". Nela têm início os casos de hipoxia tecidual. Se persistir a deficiência de oxigênio a região comprometida se expande, atingindo o restante do tecido. A Figura 4 mostra como varia a pressão nesta região, no caso de aumento do metabolismo. Observa-se que a variação se comporta de

forma semelhante à variação da pressão média, apenas com maior lentidão. Na figura, a linha horizontal representa o valor da pressão crítica, de 5 mmHg. Pressões de oxigênio abaixo deste valor trazem prejuízos à atividade metabólica celular.

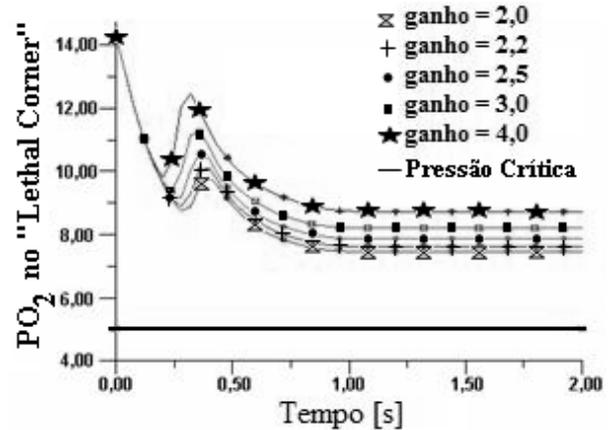


Figura 4: Pressão de oxigênio na região do "lethal corner" em mmHg ao longo do tempo para vários valores de ganhos.

Uma questão de interesse é o tempo de relaxação, ou tempo necessário para que o organismo, depois de cessada a perturbação metabólica, retorne à situação inicial. Para isto se estende o estudo para o tempo de quatro segundos, fazendo que após dois segundos a constante metabólica retorne ao valor de $7,2 \text{ s}^{-1}$, através de um polinômio semelhante, mas com o comportamento inverso, ao dado pela equação (7).

A Figura 5 mostra a evolução de ambas às pressões de interesse. As curvas representam, respectivamente, a pressão média e a pressão no "lethal corner". Após quatro segundos, ambas as pressões se aproximam das condições iniciais.

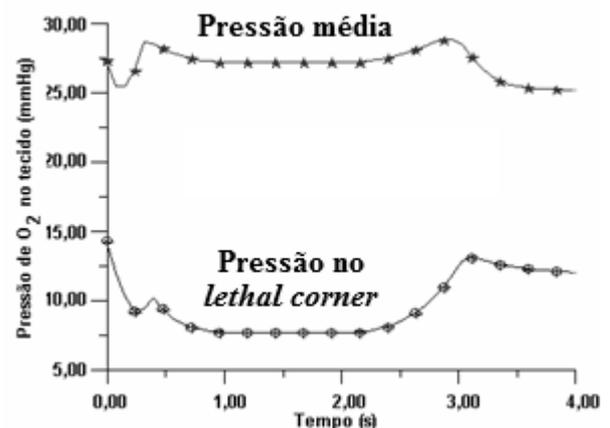


Figura 5: Perfis das pressões de oxigênio no tecido para uma perturbação, na qual o metabolismo celular dobra no primeiro segundo, mantém com o novo valor por um segundo e depois retorna ao valor inicial.

Discussão

Neste trabalho é utilizado um modelo matemático para propor um mecanismo de controle para o acoplamento entre o fluxo sanguíneo e o metabolismo. O controle usado é proporcional e o ganho foi determinado a partir de comparação dos resultados com condições fisiológicas normais para as pressões de oxigênio no tecido celular. O caso de acoplamento estudado é o de hiperemia ativa, no qual ao aumento do metabolismo celular corresponde um aumento do fluxo sanguíneo local. Neste trabalho é considerado que este aumento ocorre por vasodilatação em nível dos capilares.

Os resultados mostram que, para o mecanismo de controle proposto, o ganho α igual 2,2 apresenta os melhores resultados. Mesmo com uma perturbação de 100% na constante metabólica, a região estudada mantém as pressões de oxigênio em níveis compatíveis com um funcionamento normal. Como mostra a Figura 3, a pressão média cai 6,5%, oscila até um valor 7,5% superior e estabiliza exatamente na pressão original. A resposta à perturbação é muito rápida, de modo que a pressão normal é atingida aproximadamente 0,2 s antes de a perturbação alcançar o patamar de $14,4 \text{ s}^{-1}$. Nas regiões menos oxigenadas (Figura 4), tais como a região do “*lethal corner*”, o tempo de resposta é mais lento e a pressão mínima se estabiliza em torno de 8,0 mmHg, 43% inferior à pressão inicial naquele ponto.

Quando a constante metabólica volta ao valor de $7,2 \text{ s}^{-1}$, o sistema evolui em direção ao estado inicial. No entanto, como mostram a Figura 5 e simulações não apresentadas neste trabalho [6], este retorno é lento e o estado inicial não é atingido antes de seis segundos.

O modelo utilizado neste trabalho, em conjunto com o mecanismo de controle proposto, pode auxiliar no estudo de doenças cerebrais, tais como doenças degenerativas ou tumores. Como exemplo, tumores cerebrais provocam mudanças significativas no metabolismo local e na hemodinâmica. Além disso, eles causam redução na taxa metabólica de oxigênio e realçam o consumo de glicose e de glicólise anaeróbica, resultando em aumento da concentração de lactato no tecido [7].

Agradecimentos

O presente trabalho teve o apoio financeiro do CNPq e Capes.

Referencias

- [1] Berne, R. M., Levy, M. N. (1996), *Fisiologia*, Rio de Janeiro, Ed.: Guanabara Koogan, 3ª edição.
- [2] Kastrup, A., Krüger, G., Neumann-Haefelin, T., Glover, G. H., Moseley, M. E. (2002), “Changes of cerebral blood flow, oxygenation, and oxidative metabolism during graded motor activation” *NeuroImage*, Germany, v. 15, p. 74 – 82, jan.
- [3] Andrezza, J.K. Silvado, C.E.S., Pinto, L.T. (2006). “Modelling and simulation of ischemic process that following the clamping of cerebral arteries”. In: *XXII Congresso Interamericano de Ingeniería Química*, Buenos Aires, v. CD. p. 1-14, 01-04 Out.
- [4] Gusatti, M., Pinto, L.T., (2006). “Mathematical modeling of the coupling between brain electrical activity, metabolism and hemodynamics”. In: *XXII Congresso Interamericano de Ingeniería Química*, Buenos Aires, v. CD. p. 1-18, 01-04 Out.
- [5] Stephanopoulos, G. (1984), *Chemical Process Control: An introduction to theory and practice*, USA: Prentice-Hall.
- [6] Andrezza, J.K. (2003), *Modelagem e simulação da oxigenação tecidual*. Dissertação de Mestrado., Departamento de Engenharia Química e Engenharia de Alimentos, EQA/UFSC, Florianópolis, 120 p., fev.
- [7] Aubert, A., Costalat, R. (2002) “A Model of the coupling between brain electrical activity, metabolism and hemodynamics: Application to the interpretation of functional Neuroimaging”. *NeuroImage*, Paris, v. 17, p. 1162-1181, nov.