

# Propriedades Farmacológicas e Fisiológicas do Dextran Relacionadas ao Tratamento do Choque

G. Rutili<sup>1</sup>

Rutili G – Pharmacological and physiological properties of dextran in relation to shock management.

The pathophysiology of shock characterized by: (1) an imbalance between circulating and vascular volumes; (2) low perfusion concomitant with RBC aggregation, and (3) increased coagulability of blood, constitutes the clinical situation in which the different properties of dextran can be used with advantage.

The long lasting and predictable volume expansion enables the achievement of the primary goal of resuscitation management; the restoration and maintenance of hemodynamics. When flow stagnation due the *sludge* may compromise an adequate tissue nutrition the flow improving properties of the colloid warranties for the restoration of microvascular perfusion. Because of the impending risks of thromboembolic complications associated with shock and trauma, the use of dextran offers a reliable therapeutic potential in the prevention of pulmonary embolism.

Key-Words: COMPLICATIONS: hypovolemia, reposition, colloid, dextran; SHOCK: treatment

Como o denominador comum de qualquer tipo de condição hipovolêmica é o desequilíbrio entre o conteúdo circulante e o continente vascular, a reposição líquida torna-se evidente no tratamento de pacientes em choque<sup>1</sup>. Entretanto, há controvérsia sobre que líquido ou associação de líquidos utilizar para esse fim<sup>2-5</sup>. A principal controvérsia é sobre a questão solução colóide ou cristalóide como terapia de escolha.

Para aqueles que preferem colóides, existem diferentes soluções disponíveis, incluindo derivados plasmáticos (albumina humana, frações protéicas de plasma humano) e sintéticos (dextran, hidroxietilamido, gelatinas).

As propriedades farmacológicas e os efeitos fisiológicos destas soluções variam muito uma da outra, dependendo de sua natureza e preparo (peso molecular, concentração, diluente etc.)<sup>6-8</sup>.

Devido a estas diferenças, é importante que se conheçam as bases de seus efeitos vasculares e extravasculares, para que se obtenha resultados confiáveis e previsíveis com estas soluções.

Entre os diversos colóides, o dextran é um dos mais usados e estudados, tanto experimental como clinicamente.

O presente trabalho visa resumir algumas propriedades e efeitos mais importantes do dextran, que são de interesse no tratamento de condições hipovolêmicas.

## Considerações gerais

O dextran é um polímero da glicose que ocorre naturalmente em muitos alimentos e bebidas. É manufaturado por fermentação da sacarose pura pelos mesenteróides leuconostac. As preparações clínicas são soluções aquosas de dextran, parcialmente hidrolisadas, fracionadas e purificadas. Estas soluções correspondem à maioria das exigências de substitutos do plasma; não são tóxicas nem pirogênicas, são estáveis e suas propriedades são reproduzíveis<sup>6-8</sup>. Suas principais propriedades são a atividade coloidosmótica, o efeito antitrombótico e o fluxo causando efeito na microcirculação<sup>9-11</sup>. O dextran não é antígeno<sup>12, 20</sup>, embora algumas reações de hipersensibilidade tenham sido descritas<sup>13, 14</sup>.

No organismo ele é completamente metabolizado para dióxido de carbono e água<sup>15-17</sup> e as

Trabalho traduzido por Arneith Rodrigues, médica em especialização em Anestesiologia no CET-SBA do Instituto Penido Burnier

1 Professor da Universidade de Uppsala y Pharmacia A. B., Uppsala, Suécia

Correspondência para Gianfranco Rutili  
Pharmacia International  
Box 181 04 Uppsala 1  
Sweden

Recebido em 3 de setembro de 1982  
Aceito para publicação em 3 de setembro de 1984  
© 1985, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

moléculas menores são excretadas pelos rins<sup>18, 19, 22</sup>. A velocidade de decomposição metabólica é de aproximadamente 50-100 mg.kg<sup>-1</sup> nas 24 horas. Os preparados clínicos mais frequentemente usados são o dextran 70 e o 40.

O dextran 70 é uma solução a 6% com peso molecular médio de 70.000 (variando de 20.000-115.000), enquanto que o dextran 40 é uma solução a 10% com peso molecular médio de 40.000 (variando de 10.000 a 80.000).

### Propriedades volumétricas e efeito

As propriedades de expansão volumétrica global do dextran ou de qualquer colóide dependem da capacidade das moléculas permanecerem na circulação. Esta capacidade é determinada principalmente pela relação entre o tamanho molecular e as estruturas morfológicas determinantes da sua permanência na circulação; estas são as membranas capilares e glomerular. A Figura 1 representa a permeabilidade capilar normal e a rapidez com que se atinge o equilíbrio através da fenda capilar, dependendo do tamanho molecular do dextran<sup>21</sup>. Ela mostra que moléculas pequenas (peso molecular < 10.000) permanecem na circulação por um período curto, e que só se obtém permanência intravascular longa com moléculas de peso molecular acima de 40.000.

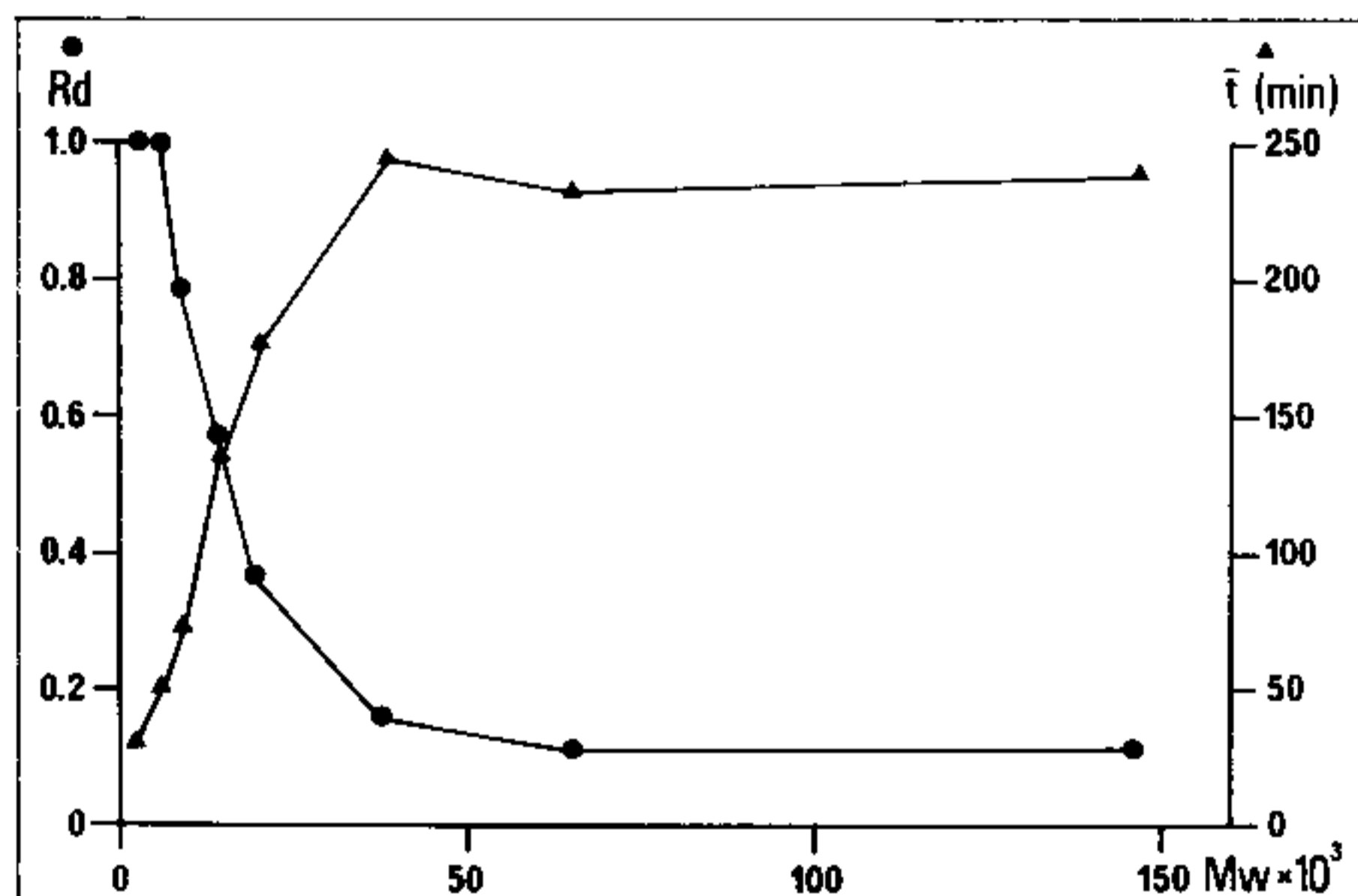


Fig. 1 Relação entre o coeficiente de partição (RD) e o tempo de equilíbrio (t) através de um capilar periférico, como função do peso molecular do dextran. Notar que para moléculas menores que 10.000 a passagem pela parede capilar é bem alta. Isto se reflete também pelo tempo de equilíbrio que é relativamente curto. Para moléculas maiores que 40.000 a passagem é pequena e o tempo de equilíbrio entre o compartimento vascular e o intersticial é bem mais longo.

Em relação à membrana glomerular (Figura 2), temos uma situação similar: a depuração diminui com o aumento do tamanho, atingindo zero para moléculas maiores que 55.000<sup>16, 19, 22, 23</sup>. No entanto, quando se compara com um capilar periférico, o fluxo é muito maior que em qualquer outro tecido, devido à velocidade de filtração mais elevada. Uma expansão volumétrica adequada com dextran pode ser atingida, se não tiver fração muito grande abaixo de 40.000 de

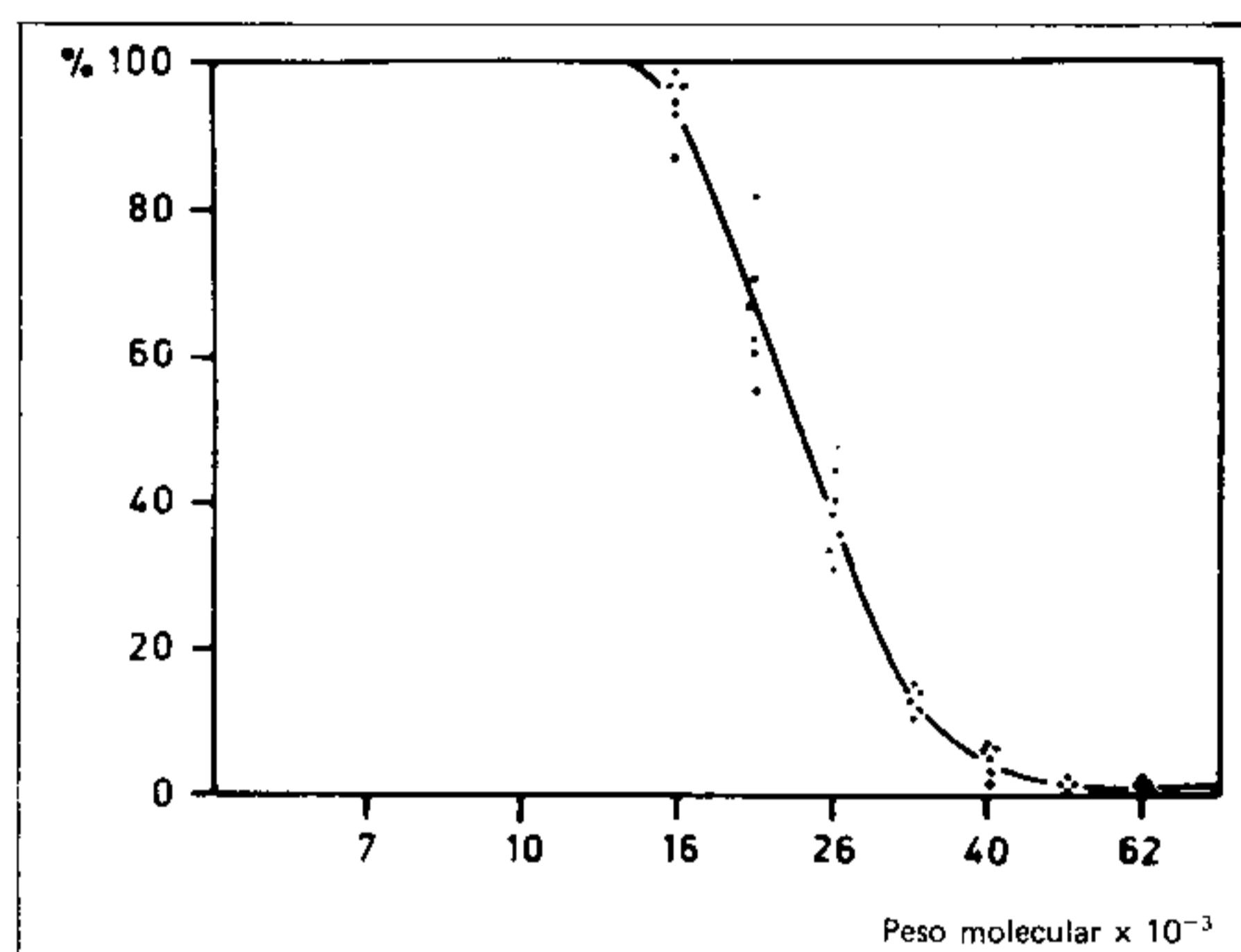


Fig. 2 Depuração do dextran em função de seu peso molecular expresso como percentagem da depuração da creatinina endógena.

peso molecular. Os dois preparados de dextran 40 e 70 cumprem este critério<sup>9, 24, 25</sup>.

Ao se discutir a reposição líquida com dextran, deve-se considerar os seguintes:

- expansão volumétrica por período curto.
- efeito volumétrico de período longo.

No tratamento do choque, ambos são de interesse. Enquanto o primeiro se associa com a rapidez do restabelecimento dos parâmetros hemodinâmicos, o segundo se relaciona com a possibilidade de se manter estes parâmetros em níveis adequados por período maior.

As propriedades volumétricas de curta duração (as dos primeiros 20 ou 40 minutos), após uma infusão rápida de soluções de dextran, dependem da concentração do colóide e em menor grau do tamanho molecular<sup>9, 10, 26</sup>. O aumento inicial do volume plasmático com dextran se relaciona mais com a quantidade de colóide infundido, do que com o volume administrado. O parâmetro importante é a capacidade de retenção hídrica (CRH) do colóide<sup>9</sup>. A CRH é definida como a quantidade de água retida na circulação por grama de colóide circulante e para o dextran isto é de 20-22 ml.g<sup>-1</sup><sup>9, 26</sup>.

Para o Rheomacrodex (Dx40) com concentração de 10%, a quantidade de substância num vidro é 50 g. Conseqüentemente, a expansão volumétrica máxima inicial após infusão rápida de 500 ml, será de 1000 ml ou quase o dobro do volume administrado. A partir disto, pode-se notar que o dextran 40 é muito hiperoncótico, enquanto que uma solução a 6% de dextran 70 é mais ou menos isoncótica, que significa expansão volumétrica inicial, após infusão rápida, quase igual ao volume administrado.

Outro parâmetro que influencia o efeito da expansão volumétrica inicial de um colóide é a velocidade de administração, visto que moléculas pequenas deixam a circulação durante a infusão. Como demonstrado na Figura 3, no caso do Rheomacrodex (Dextran 40, 10%), o efeito da expansão volumétrica diminui, à medida que a velocidade de infusão aumenta<sup>2,7</sup>. Este fenômeno deve ser lembrado quando se deseja uma rápida expansão da circulação.

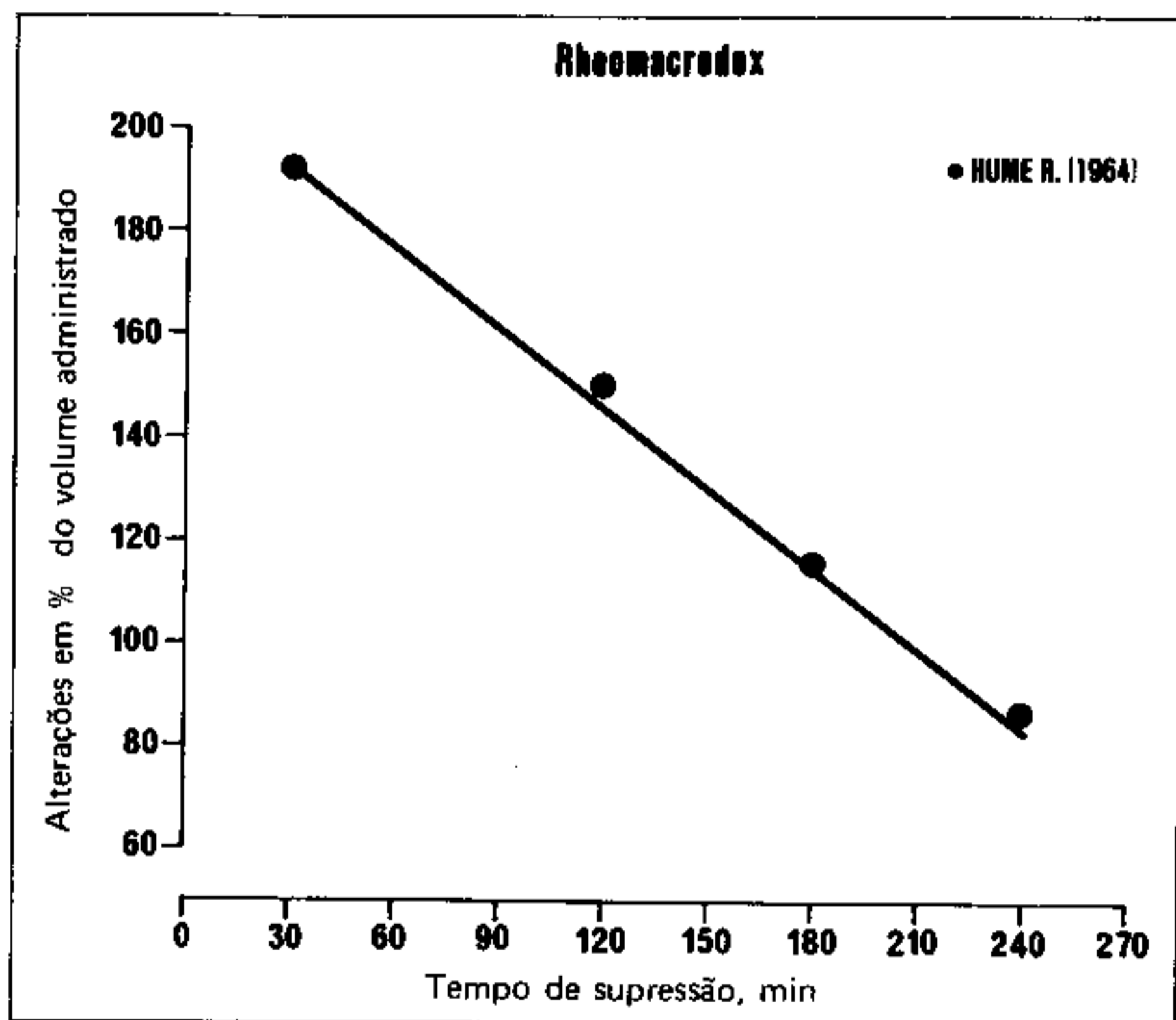


Fig. 3 Expansão volumétrica inicial após 500 ml de dextran 40 (10%) como função da velocidade de infusão. As medidas volumétricas eram feitas após completar a infusão.

O efeito volumétrico de curta duração de soluções de dextran depende igualmente da concentração e da distribuição do peso molecular, e portanto, da quantidade total de moléculas retida na circulação. Pode-se ilustrar este conceito através de um experimento (Figura 4), no qual eram administradas mesmas quantidades de dextran 40 em duas concentrações diferentes: uma hipotônica e outra hipertônica<sup>2,8</sup>. Estas experiências mostram

que a expansão volumétrica final só é determinada através da quantidade de colóide infundido e retido no sistema vascular. Enquanto uma solução hipertônica absorve água dos tecidos, levando à desidratação, a solução hipotônica perde água para o tecido, causando hidratação.

A distribuição de peso molecular e a concentração de dextran 40 e dextran 70 fornecem características específicas de expansão volumétrica a estas duas soluções.

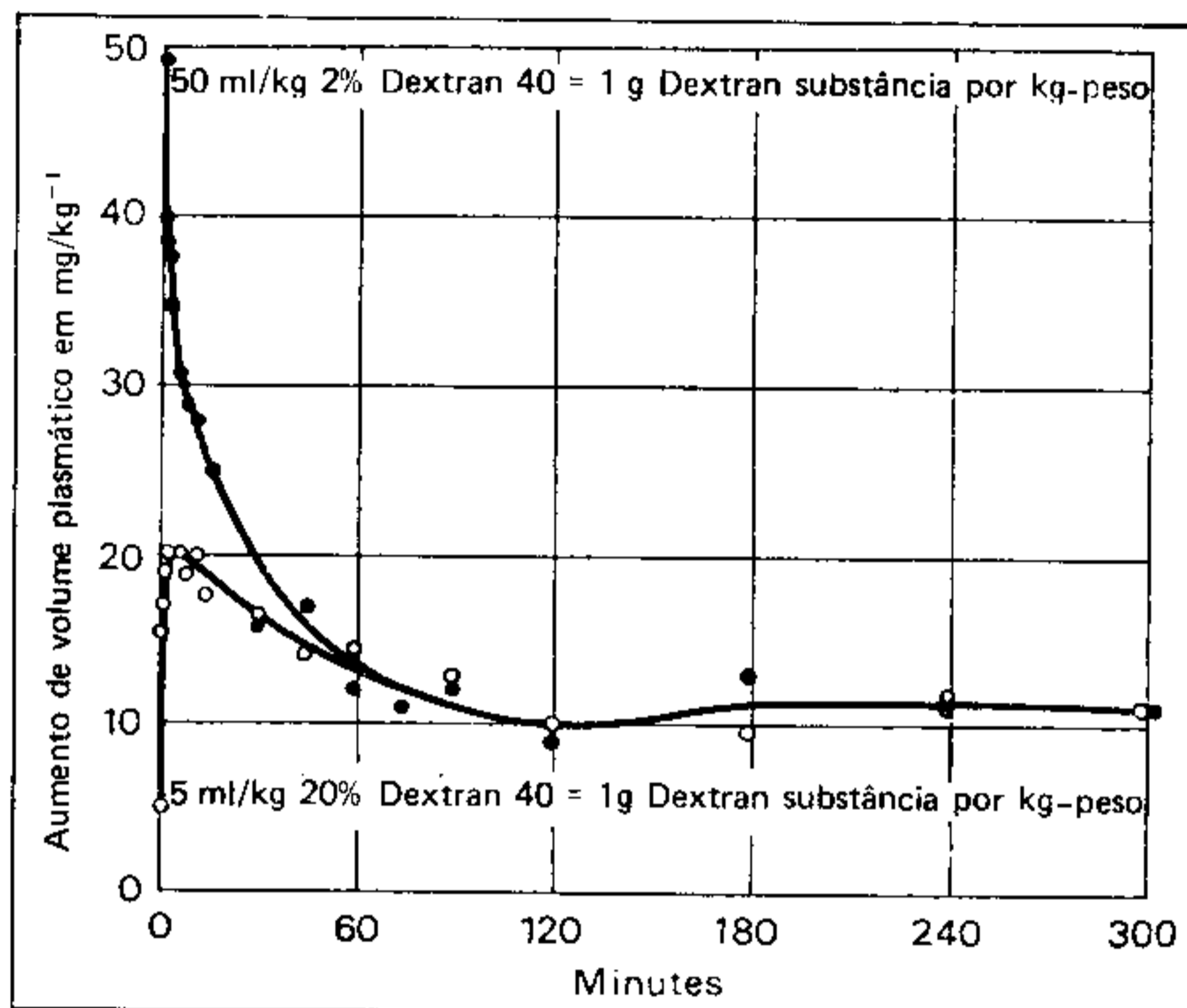


Fig. 4 Alterações do volume plasmático em coelhos após infusão de dextran 40, administrado como colóide hipotônico (curva superior) e hipertônico (curva inferior), respectivamente. Estas experiências mostram que o efeito de período longo da infusão de dextran sobre o volume plasmático depende primariamente da quantidade de colóide dado e retida na circulação e não do volume administrado.

A Figura 5 mostra o efeito volumétrico obtido de vários estudos clínicos com estas duas soluções. Nos dois casos a velocidade de infusão era rápida (< 30 min)<sup>2,7, 2,9-4,1</sup>.

Pode-se notar que a reprodução da expansão volumétrica, obtida com os dois colóides de um estudo para outro, é muito boa. Este fato garante que o aumento volumétrico após uma dada infusão pode ser previsto de modo seguro.

Outra observação importante da Figura 5 é a diferença do efeito de expansão volumétrica entre o Macrodex e o Rheomacrodex. Enquanto o primeiro dá uma expansão por 6 horas, quase igual ao volume infundido, o segundo dá uma expansão mais rápida, o que é esperado devido a sua concentração mais alta. Após duas horas, no entanto, à medida que as moléculas menores do Rheomacrodex são eliminadas por via renal, o

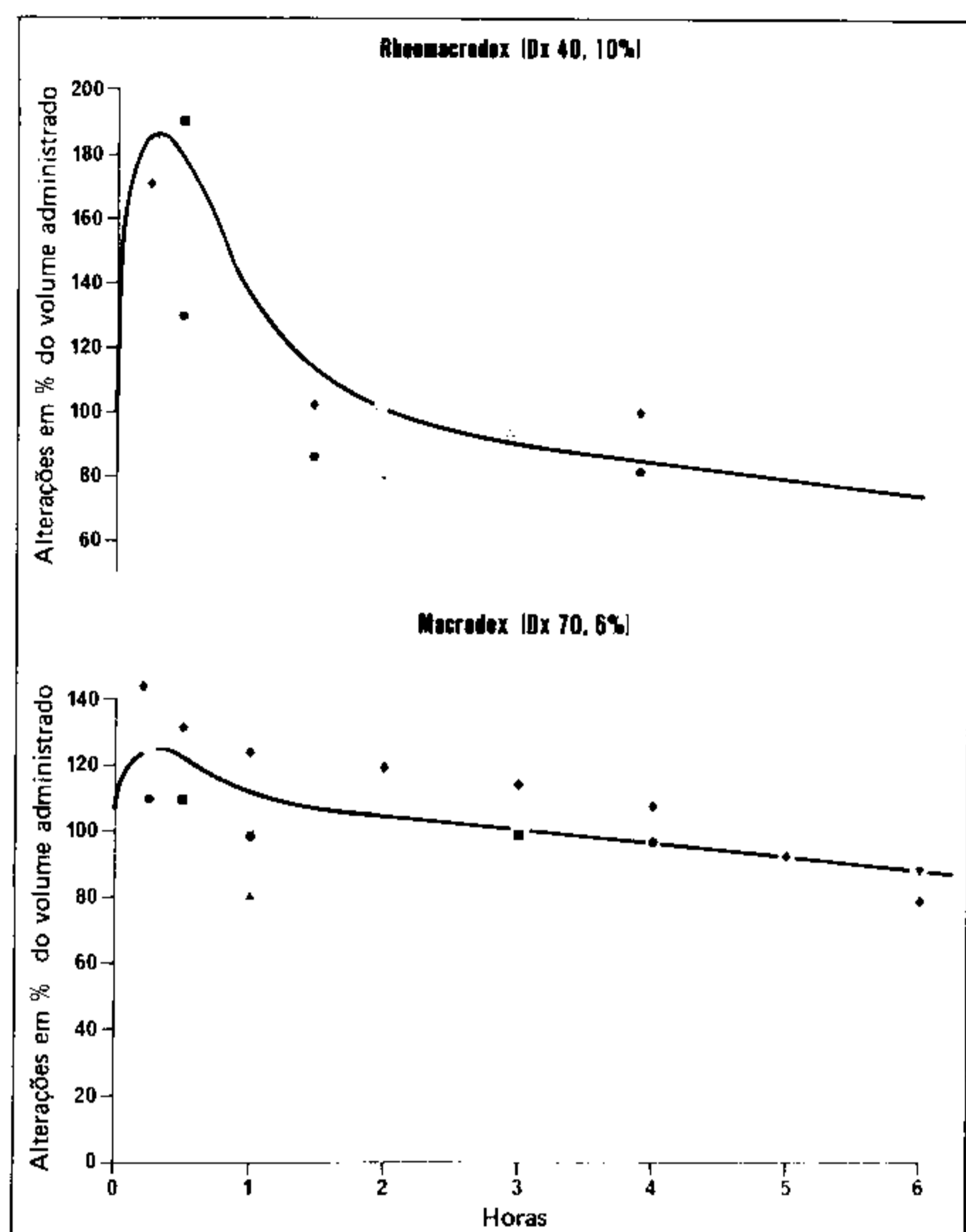


Fig. 5 Efeito da expansão volumétrica do dextran 40 (gráfico superior) e dextran 70 (gráfico inferior). Os valores são expressos como alterações em percentagem de dado volume. Cada símbolo representa os dados obtidos de um estado clínico. O tempo de infusão em todos os casos foi de menos de 30 minutos. O volume administrado variou entre 500 e 1000 ml.

efeito volumétrico torna-se quase de magnitude comparável. Isto mostra que a quantidade total de moléculas acima do limiar renal, contida nas duas soluções, é bem semelhante, embora a concentração total de dextran no Rheomacrodex seja mais elevada. Nota-se que a expansão volumétrica produzida pelas duas soluções duas horas após infusão, quase se iguala ao volume infundido.

O conhecimento das características de expansão volumétrica das soluções de dextran, demonstrado na Figura 5, possibilita o cálculo volumétrico de soluções coloidais a ser infundido, para se corrigir um déficit volumétrico definido em um dado paciente. Para reposição volêmica com dextran 70, a infusão de um volume equivalente de colóide manterá normovolemia por tempo prolongado. Se for usado Rheomacrodex (Dextran 40), uma super-expansão inicial será obtida, e

sua magnitude será proporcional à velocidade de infusão.

### Hemodiluição

Quando o déficit de volume sanguíneo for repostado com soluções coloidais, o hematócrito cairá. Já que um dos objetivos primários da conduta líquida é restaurar a oxigenação, um hematócrito muito baixo impediria de alcançar este objetivo. Portanto, é importante definir-se o nível aceitável de hematócrito. Uma quantidade apreciável de evidências experimentais e clínicas demonstram que um hematócrito em torno de 30-32% oferece um número de vantagens hemodinâmicas, comparando-se com o normal, se forem fornecidas condições de normovolemia e funções cardíaca e pulmonar adequadas.

Uma complicação destas evidências é que os déficits volumétricos podem ser, seguramente, corrigidos por um substituto do plasma, sem nenhuma transfusão sanguínea até um hematócrito de 30-32%<sup>42, 43</sup>. Quando se necessita de mais volume para restabelecer a normovolemia, deve-se consegui-lo ou através de sangue total ou de preferência papa de hemácias.

Já que o pré-requisito para a hemodiluição é a manutenção da normovolemia, devem-se usar colóides de longa duração. Por isto as propriedades volumétricas confiáveis do dextran tornam-no diluente de escolha.

### Efeitos no equilíbrio hídrico

Um dos objetivos no tratamento do choque não é só corrigir o déficit volumétrico circulante, mas também, o equilíbrio hídrico de todo o organismo. Deve-se ter isto em mente, principalmente, se soluções colóides foram administradas.

Demonstrou-se que após uma hipovolemia, há movimento livre de líquidos do compartimento intersticial para o vascular, resultando do desvio das forças de Starling<sup>46, 47</sup>. A infusão com um colóide de efeito hiperoncótico, como o Rheomacrodex, portanto, puxará mais líquido fora do interstício. O efeito é tal que cerca de 400 ml de líquido são levados para a circulação por 500 ml de colóide, se a infusão for rápida. Grande parte deste líquido será eliminado pelos rins, devido ao peso molecular menor das moléculas. Como o equilíbrio hídrico deve estar alterado antes de iniciada a infusão, deve-se administrar simultaneamente soluções eletrolíticas em qualquer tratamento do choque baseado em colóides.

Como mostra a Figura 4, isto não alterará o efeito volumétrico de longo período, já que este é determinado principalmente pela quantidade de colóide circulante.

No caso do dextran 40, 500 ml de solução de Ringer lactato, administrado simultaneamente, compensarão integralmente, pela expansão volumétrica inicial produzida pelo colóide. Se necessário, deve-se dar mais líquido até manter um equilíbrio hidroeletrolítico adequado ao organismo.

### Efeito sobre o rim

Os rins são especialmente susceptíveis durante o choque, devido ao efeito depressor da hipotensão arterial sistêmica e vasoconstrição renal<sup>48, 49</sup>. Portanto, um expensor do plasma não deve ter qualquer efeito adverso na diurese, na filtração glomerular ou no fluxo sanguíneo renal.

Infusões coloidais em indivíduos normais resultam em diurese, que varia de acordo com a natureza do colóide, seu peso molecular, o volume infundido e os cristalóides administrados concomitantemente. Efeito este considerado benéfico em condições de hipoperfusão renal, associados a oligoemia e baixo débito cardíaco, já que com a melhora da perfusão renal, diminui-se a isquemia renal e evita-se a insuficiência renal aguda.

No passado, houve desenvolvimento de insuficiência renal aguda após uso de dextran 40, em pacientes que sofreram traumas complicados ou septicemias, mesmo com fluxo plasmático renal aumentado.

Devido ao surgimento de vacuolização no epitélio tubular, após infusão de dextran, o termo "nefrose osmótica" foi utilizado. No entanto, estudos histológicos precisos demonstraram que a infusão de dextran não está associada a qualquer toxicidade tubular detectável ou com interferência com a função tubular. Efeitos na viscosidade urinária resultam da infusão rápida de dextran 40, principalmente se não for utilizada solução eletrolítica ao mesmo tempo. Embora não se tenha comprovado que o aumento da viscosidade urinária causa obstrução tubular, mesmo no homem durante a antidiurese, uma infusão coloidal no choque deve sempre ser feita concomitantemente ao de cristalóide. Deve ser monitorizada sempre a diurese. Se houver oligúria, deve-se interromper a infusão de colóide e administrar um diurético. O dextran 70, no entanto, nunca foi associado a insuficiência renal<sup>48</sup>.

### Efeito no fluxo microvascular

O choque não é só um problema de volume sanguíneo, pressão sanguínea ou hematócrito, mas é essencialmente um problema de fluxo sanguíneo nutritivo<sup>50</sup>.

Quando o choque for devido à lesão tecidual, septicemia ou demora no tratamento da insuficiência circulatória caracterizada por uma baixa perfusão, ocorre acúmulo de células sanguíneas agregadas, principalmente, em vênulas<sup>51</sup>. Estas alterações no fluxo incluem duas outras:

- (a) agregação dos elementos formados do sangue,
- (b) aumento da viscosidade sanguínea.

Sob tais circunstâncias, a recuperação do volume sanguíneo e da pressão sanguínea não fornecem garantia de um fluxo capilar adequado<sup>52-54</sup>. Para o tratamento adequado da estagnação sanguínea no paciente gravemente enfermo, é necessário melhorar o fluxo capilar, principalmente, nas vênulas<sup>51</sup>. O efeito benéfico de soluções de dextran em recuperar a perfusão microvascular provou-se através de quantidade considerável de dados experimentais e clínicos<sup>51, 55-58</sup>. O mecanismo de ação é devido ao seu efeito nos dois parâmetros diretamente relacionados à perfusão microvascular.

- a) hemodiluição (diminuição do hematócrito)
- b) prevenção da agregação eritrocitária

Estudos anteriores mostram que após hipovolemia a resistência pós-capilar aumenta devido à diminuição da velocidade sanguínea e aumenta a viscosidade aparente do sangue, principalmente nas vênulas<sup>51, 76</sup>.

Uma queda do hematócrito com diminuição da viscosidade fornecem a base reológica para melhorar o retorno venoso, o volume minuto e a perfusão microvascular<sup>59</sup>. Partindo deste princípio, o uso de colóides de ação prolongada produzirá melhores condições hemodinâmicas que o sangue, já que seu efeito final será uma hemodiluição<sup>60</sup>. Devido a sua longa permanência na circulação, o uso de soluções de dextran garante que as condições reológicas favoráveis sejam mantidas por mais tempo.

Já foi demonstrado que em condições de hemodiluição normovolêmica, mesmo com hematócrito baixo, mantém o transporte de oxigênio; assim, o uso de colóides torna-se obrigatório para atingir esses objetivos<sup>61</sup>.

A agregação eletrolítica parece estar relacionada a alterações de coagulação é às modificações

no padrão de proteínas plasmáticas que seguem o estado de choque.

A Figura 6 mostra o efeito de diferentes colóides na Capacidade de Agregação Eritrocitária Relativa (CAER). A CAER é definida como a capacidade de agregação em relação ao plasma normal. Pode-se notar que a agregação de células vermelhas é causada pela maioria dos colóides e depende do tamanho molecular<sup>10</sup>.

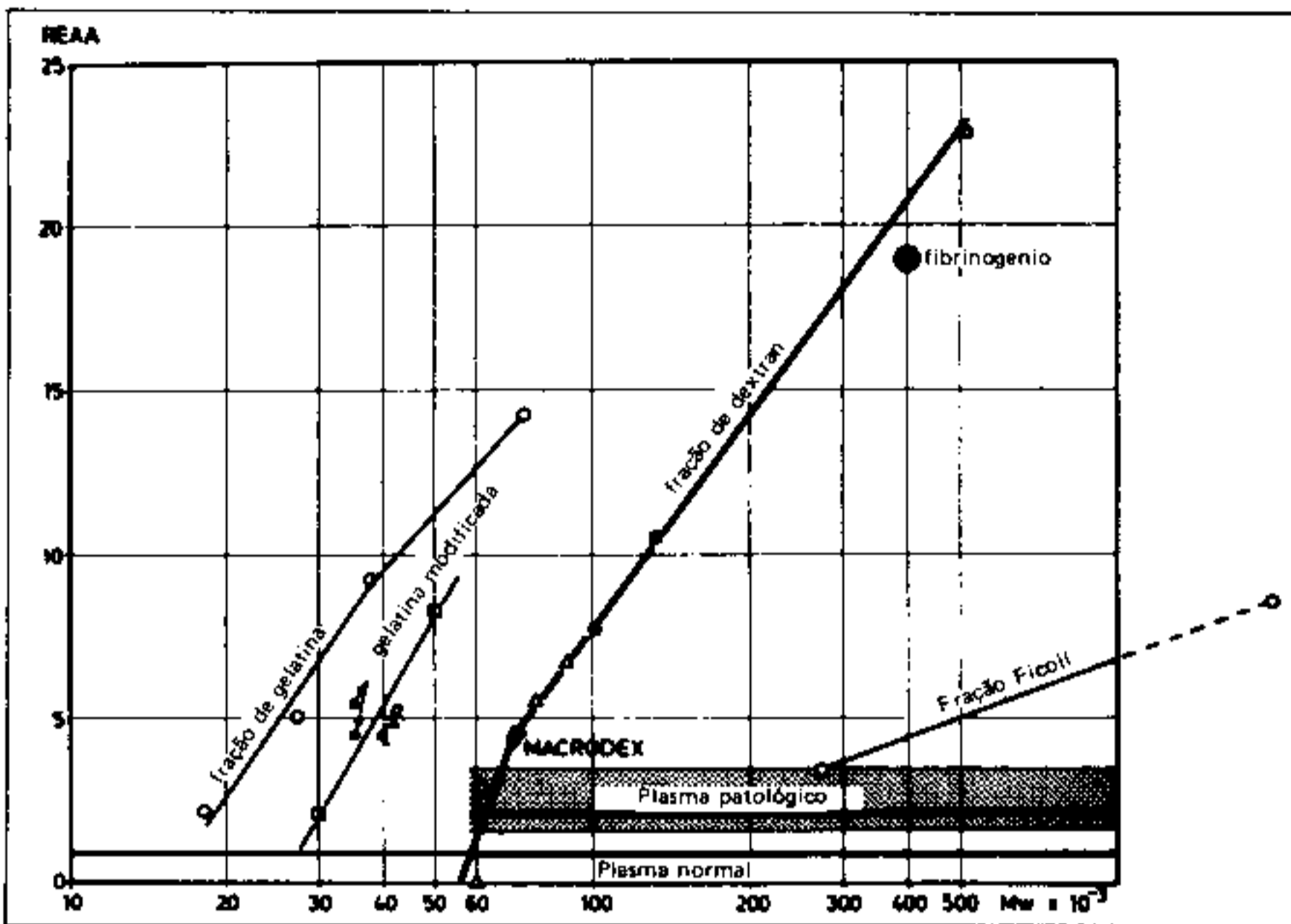


Fig. 6 A relação entre o peso molecular de colóides diferentes e sua atividade relativa de agregação eritrocitária (ARAE). Os valores da ARAE se relacionam com o plasma normal tomado como unidade.

No entanto, abaixo de peso molecular 60.000, a CAER do dextran é zero. De fato, a Figura 7 mostra que o dextran de peso molecular 30.000 a 40.000 tem propriedades antiagregantes. A magnitude deste efeito depende da concentração<sup>6,2</sup>. Esta propriedade particular do dextran 40 foi utilizada em condições de hiperperfusão numa variedade de situações de choque.

Um estudo da efetividade dos diferentes líquidos usados no tratamento do choque, talvez, resume melhor o efeito do dextran no fluxo sanguíneo microvascular e, portanto, na oxigenação<sup>6,3</sup>. Neste estudo, tanto o fluxo sanguíneo microvascular como a tensão do oxigênio tecidual nos músculos esqueléticos foram medidos experimentalmente (Figura 8). Entre os diferentes líquidos empregados, as soluções de dextran foram os únicos que recuperaram adequadamente o fluxo capilar e a pressão de oxigênio tecidual nos tecidos estudados.

**Efeitos antitrombóticos**

As complicações tromboembólicas desempenham papel importante em um grande número de

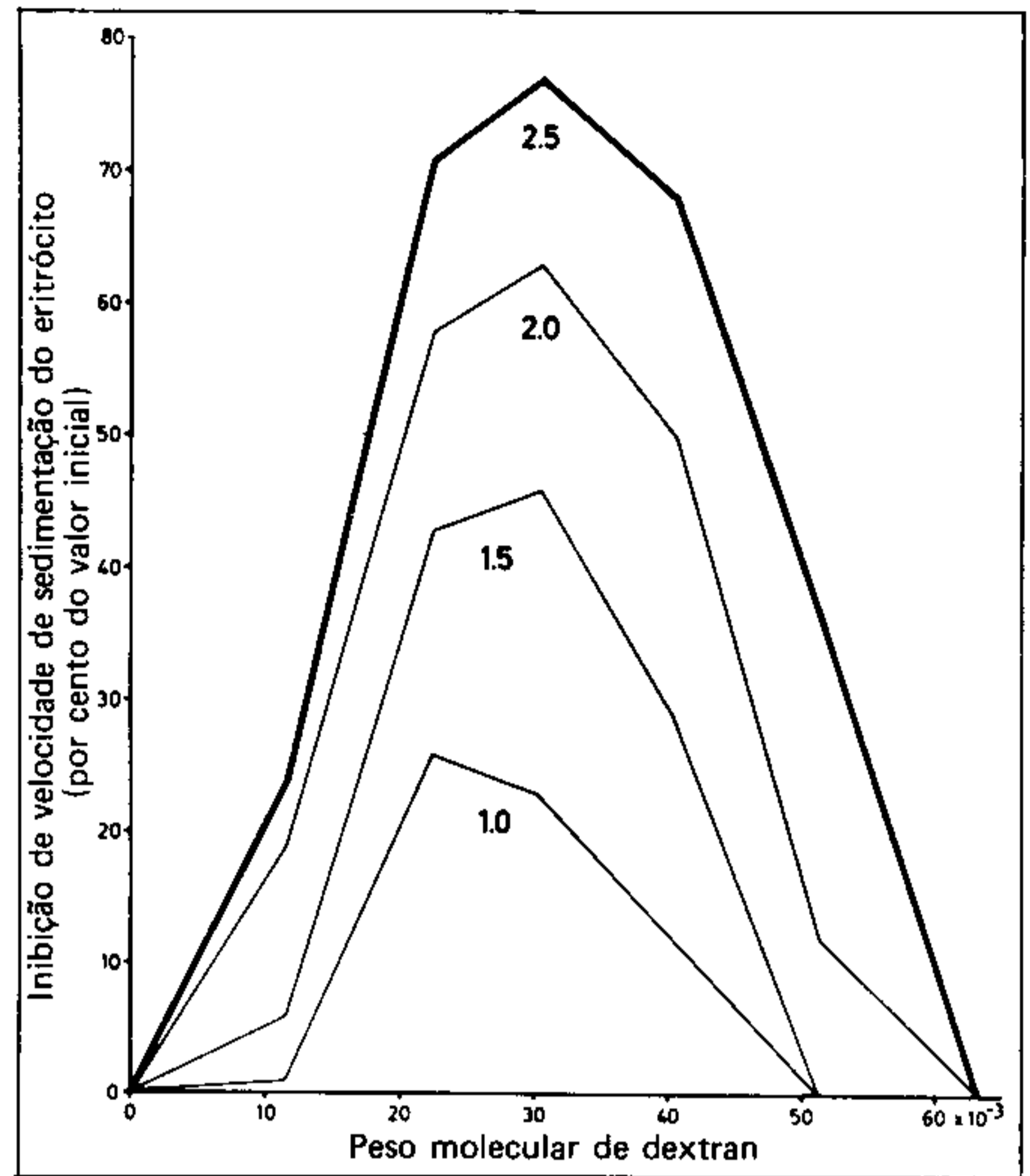


Fig. 7 A inibição da velocidade de hemossedimentação aumentada no sangue humano por dextran de peso molecular diferente. A concentração de dextran no plasma vem indicada abaixo de cada curva.

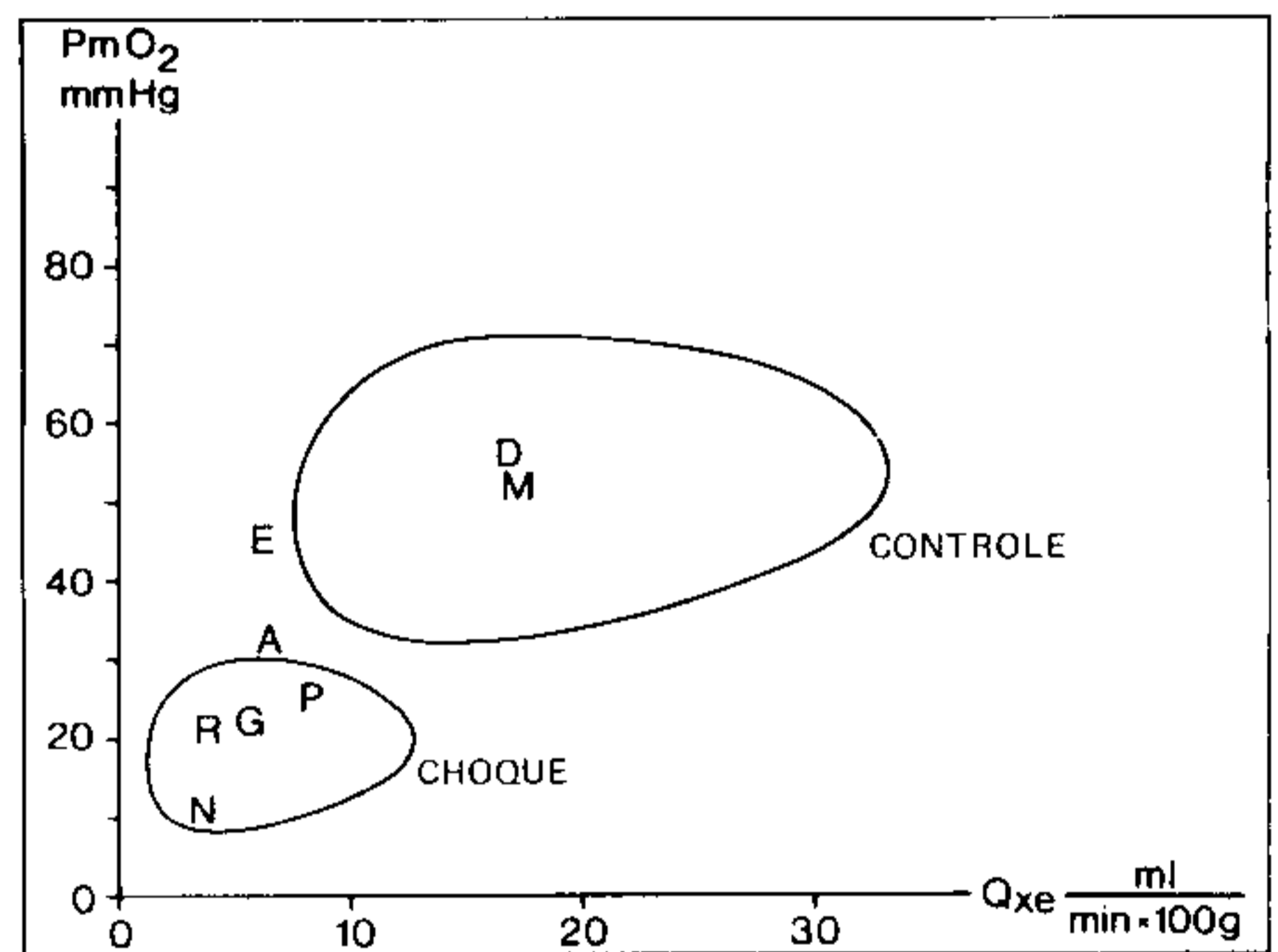


Fig. 8 O efeito da infusão de solutos diferentes na tensão tecidual de oxigênio (PmO<sub>2</sub>) e no fluxo sanguíneo microvascular (Qxe) no músculo esquelético de cães em choque<sup>6,3</sup>. As áreas em círculos representam a variação de valores obtidos de controles normais e de animais chocados. (N = não tratados; R - Ringer lactato; G - gelatina; P - plasma; A = albumina Cohn; E - albumina PEG; D = dextran 40; M - dextran 70). As medidas foram feitas uma hora após a infusão.

situações de choque, muitas vezes, resultando em lesão pulmonar<sup>64</sup>. A semelhança de alterações patológicas no pulmão após choque aponta para um mecanismo comum, provável responsável pelas modificações, tais como a coagulação intravascular disseminada, principalmente quando lesões teciduais graves ou septicemia forem associadas<sup>64-66</sup>. Já que o risco de complicações tromboembólicas não podem ser prognosticadas através dos meios atuais de investigação, recomenda-se que se faça profilaxia o mais precoce possível, durante o tratamento inicial<sup>64, 67, 68</sup>.

Um grande número de ensaios clínicos, controlados e esperados, mostram a efetividade do dextran como meio profilático do tromboembolismo e da embolia pulmonar<sup>69-75</sup>.

O mecanismo por trás deste efeito foi intensamente investigado no passado. As evidências indicam que é de natureza multifatorial. O estado de baixa perfusão aumenta a tendência à formação de trombo, principalmente, no sistema venoso. A hemodiluição com o dextran diminui a viscosidade sangüínea, aumenta o fluxo, portanto, fornecendo menor possibilidade da formação de trombos. Além desse efeito geral na circulação, o dextran tem efeitos específicos em alguns elementos envolvidos na formação do trombo.

Mostrou-se que 500 ml de dextran 70 aumen-

tam a capacidade lítica do trombo formado *ex vivo* em tubos Chandler<sup>77</sup>. O que ocorre são alterações estruturais no coágulo de fibrina, resultando em aumento da capacidade lítica pela plasmina<sup>78</sup>. A este fenômeno denomina-se **efeito fibrinoplástico**. Entretanto, o dextran diminui a adesividade plaquetária<sup>79, 80</sup>, que está associada à atividade depressora exercida no Fator VIII, que desempenha papel na agregação plaquetária e na estabilidade trombótica<sup>79</sup>.

Estudos recentes sugerem que o dextran aumenta a fibrinólise, através de um efeito depressor específico no inibidor da uroquinase<sup>65</sup>.

Apesar do dextran ter mostrado propriedades antitrombóticas, ele não é um anticoagulante. Já se mostrou que a infusão de dextran pode provocar tempo de sangramento prolongado<sup>81, 82</sup>. Esse efeito é dependente da dose e da presença de moléculas com alto peso molecular (> 100.000) nas soluções.

Uma revisão na literatura mostrou que a dose total não deve exceder 1.5 mg.kg<sup>-1</sup>, com o que não ocorrerá aumento no tempo de sangramento, clinicamente significativo<sup>83</sup>.

No entanto, o tempo de sangramento prolongado não deve ser confundido com gotejamento lento, que ao contrário, indica aumento de perfusão.

**Rutili G – Propriedades farmacológicas e fisiológicas do dextran relacionadas ao tratamento do choque.**

A fisiopatologia do choque é caracterizada por: (1) um desequilíbrio entre o volume circulante e o leito vascular, (2) perfusão baixa com agregação eritrocitária e, (3) aumento da coagulação sangüínea. A expansão volumétrica de longa ação e o volume prognosticado permitem atingir o objetivo primário da conduta na ressuscitação, recuperar e manter a hemodinâmica. Quando a estagnação do fluxo devido ao "sedimento" comprometer a nutrição adequada dos tecidos, as propriedades que melhoram o fluxo, fazem com que o colóide garanta a recuperação da perfusão microvascular. Devido aos riscos iminentes de complicações tromboembólicas, associados ao choque e trauma, o uso de dextran oferece um potencial terapêutico confiável na prevenção da embolia pulmonar.

Unitermos: **CHOQUE:** tratamento; **COMPLICAÇÕES:** hipovolemia, reposição, colóide, dextran

1 Choque: Tratamento

**Rutili G – Propiedades farmacológicas y fisiológicas del dextran relacionadas al tratamiento del choque.**

La fisiopatología del choque es caracterizada por (1) un desequilibrio entre el volume circulante y el lecho vascular, (2) perfusión baja con agregación eritrocitaria e (3) aumento de la coagulación sangüínea. La expansión volumétrica de longa acción y el volume prognosticado permiten alcanzar el objetivo primario de la conducta en la resuscitación, recuperar y mantener la hemodinámica. Cuando la estagnación del flujo debido al "sedimento" comprometer la nutrición adecuada de los tejidos, las propiedades que mejoran el flujo, hacen con que el colóide garanta la recuperación de la perfusión microvascular. Debido a los riesgos iminentes de complicaciones tromboembólicas, asociados a lo choque y trauma, el uso de dextran ofrece un potencial terapêutico confiable en la prevención de la embolia pulmonar.

2 hipovolemia, ver volemia;  
 3 Choque; 4 complicação;  
 5 Complicação: hipovolemia;  
 6 Dextran; 7 Volemia: hipovolemia;  
 8 Farmacologia: dextran

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gill W, Long W B – Shock trauma manual. Philadelphia, The Williams & Wilkins Co., 1979; 283.
2. Moss G H, Lowe R J, Jilek J, Levine H D – Colloid or crystalloid in the resuscitation of hemorrhagic shock: a controlled clinical trial. *Surgery*, 1981; 89: 434-438.
3. Gruber U F, Sturn V, Messmer K – Fluid replacement in shock. In Shock, Ledingham Ed. *Excerpta Medica*, 1976; 231-256.
4. Shoemaker W C – Comparison of the relative effectiveness of whole blood transfusion and various types of fluid therapy in resuscitation. *Crit Care Med*, 1976; 4: 71-78.
5. Davidson I, Gelin L E, Haglund E – Plasma volume, intravascular protein content, hemodynamic and oxygen transport changes in dogs: comparison of the relative effectiveness of various plasma expanders. *Crit Care Med*, 1980; 8: 73-80.
6. Rudowski W, Kostrzewska E – Blood substitutes. *Ann Roy Surg Eng*, 1976; 58: 115-125.
7. Jamieson G A, Greenwalt T J – Blood substitutes and plasma expanders. New York. Alan R Liss Inc, 1978; 340.
8. Safar P, Takaori M, Kitimli B, Kampschulte S, Nemoto E – Plasma substitutes for resuscitation: blood substitutes and plasma expanders. New York. Alan R Liss Inc, 1978; 91-104.
9. Bygdeman S – Properties and indications for the use of dextran. *Middle East J Anesth*, 1970; 2: 1-16.
10. Hint H – Relationships between the chemical and physicochemical properties of dextran and its pharmacological effects. In: dextrans currents concepts of basic actions and clinical applications. Illinois, Charles C Thomas, 1971; 3-26.
11. Thoren L – Dextran as a plasma volume substitute. *Blood substitutes and plasma expanders*, 1978; 265-282.
12. Hedin H, Richter W – Potential pathomechanisms of dextran induced anaphylactoid reactions in man. *Acta Univ Ups*, 1977; 3: 9-21.
13. Ring J, Messmer K – Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitute. *Lancet*, 1977; 1: 466-469.
14. Hedin H, Richter W, Ring J – Dextran induced anaphylactoid reactions in man. Role of dextran reactive antibodies. *Int Archs Allergy Appl Immun*, 1976; 56: 145.
15. Gray I, Highland G P – Metabolism of plasma expanders studied with carbon-14 labeled dextran. *Am J Physiol*, 1953; 174: 462.
16. Cargill W H, Brunner H D – Metabolism of C<sup>14</sup>-labeled dextran in the mouse. *J Pharmacol Exp Ther*, 1951; 103: 339.
17. Terry R, Yuile C L – Fate of intravenous C<sup>14</sup>-labeled dextran in dogs. *Fed Proc*, 1952; 11: 430.
18. Arthurson G, Wallenius G – The renal clearance of dextran of different molecular sizes in normal humans. *Scand J Clin Lab Invest*, 1964; 16: 81-86.
19. Bloom W L – Intravenous injection of dextran for the expansion of plasma volume. *Am J Med*, 1951; 11: 238.
20. Gronwall A – Antigenicity of Swedish clinical dextran (Macrodex). *Acta Soc Med Upsalien*, 1959; 64: 244-246.
21. Rutili G – Transport of macromolecules in subcutaneous tissue studied by FITC-dextran. *Acta Univ Ups*, 1978; 306.
22. Wallenius G – Renal clearance of dextran as a measure of glomerular permeability. *Acta Soc Med Upsalien*, 1954; Suppl. 4.
23. Gropper A L, Cochrell E W, Raisz L G, Pulaski E J – A comparison of dextran and oxypolygelatin in the treatment of hemorrhagic hypotension. *Amer J Physiol*, 1952; 169: 749-756.
24. Derrick J R, Guest M – Dextrans. Current concepts of basic actions and clinical applications. Springfield, Ill, Charles C. Thomas, 1971; 222.
25. Ilgelman B, Gronwall A, Gelin L E, Eliasson R – Properties and applications of dextrans. *Acta Acad Regiae Sci Upsalien*, 1969; 12: 1-90.
26. Hint H – The pharmacology of dextran and the physiological background for the clinical use of Rheomacrodex and Macrodex. Symposium sur le dextrane. *Acta Anaesthesiol Belg*, 1968; 19: 119-138.
27. Hume R – Blood volume expansion effect of rheomacrodex. In Symposia on Rheomacrodex by Pharmacia. London, 1964; 38.
28. Hint H – Pharmacology of dextran. Symposium on Shock. Dublin, march, 1966; 25: 42-55.
29. Halmagyi K – Untersuchungen zur bewertung kolloidaler volumenersatzmittel. *Anaesthetist*, 1965; 14: 137.
30. Giebel O, Horatz K – Blutvolumenbestimmung mit hilfe radioaktiver isotope. *Bruns Beitr Klin Chir*, 1967; 214: 491.
31. Carey J S – Colloids and crystalloids for volume replacement during and after surgery. In Hemodilution. Theoretical Basis and Clinical Application, Basel, Ed. Karger, Int Symp Rottach-Egern, 1972; 229-246.
32. Arthurson G – Dextran: plasma volume expanders, clinical experience with low molecular weight preparations. *Med Postgrad*, 1966; 4: 26.
33. Lamke L O, Liljedahl S O – Plasma volume changes after infusions of various plasma expanders. *Resuscitation*, 1977; 5: 93-102.
34. Gruber U F, Siegrist J – Der volumeneffekt verschiedener plasmaersatzstoffe. *Arch Klin Chir*, 1962; 301: 120-125.
35. Harrison J H, Durden W F, Kellum A S – Hydrodextran in the treatment of hemorrhagic shock with plasma volume, blood volume, protein and excretion studies. *Ann Surg*, 1955; 142: 824-830.
36. Giebel O, Horatz K – Blutvolumenbestimmung mit hilfe radioaktive isotope. *Bruns Beitr Klin Chir*, 1967; 214-491.
37. Hammarsten J E, Heller B I, Ebert R V – The effects of dextran in normovolemic and oligemic subjects. *J Clin Invest*, 1953; 32: 340-344.
38. Arthurson G – Dextran: plasma volume expanders, clinical experience with low molecular weight preparations. *Med Postgrad*, 1966; 4: 28-44.
39. Atik M – Dextran 40 and dextran 70. A review. *Arch Surg*, 1967; 94: 664-672.
40. Gruber U F, Bergentz S E – Den volumexpanderande effekten av dextran och plasma. *Nordisk Medicin*, 1966; 4: 28-44.
41. Koster K H, Schwartz M, Sele V, Sindrup E – Blood-volume changes after infusions of dextrans solutions. *Lancet*, 1957; 2: 262-265.
42. Klovekorn W P, Pichlmaier H, Ott E, Bauer H, Sunder-Plassman L, Jesch F, Messmer K – Acute preoperative hemodilution in surgical patients. In Intentional hemodilution. *Bibl Haematol*, 1975; 41: 248-259.
43. Sunder-Plassman L, Klovekorn W P, Messmer K – Hemodynamic and rheological changes induced by hemodilution with colloids. In: Hemodilution. Theoretical basis and clinical application. Int Symp Rottach-Egern, 1971, Basle, 1972; 184-202.
44. Carey J S – Colloids and crystalloids for volume replacement during and after surgery. In Hemodilution. Theoretical Basis and Clinical Application. Int Symp Rottach-Egern, 1971, Basle, 1972; 229-246.
45. Messmer K, Sunder-Plassman L, Jesch F, Gornandt L, Sinagowitz E, Kessler M – Oxygen supply to the tissues during limited normovolemic hemodilution. *Res Exp Med*, 1973; 159: 152-166.
46. Shires T, Williams J, Brown F – Acute changes in extracellular fluids associated with major surgical procedures. *Ann Surg* 1961; 154: 803.
47. Schitzgal H M, Lopez G A, Gutelius J R – Extracellular fluid volume changes following hemorrhagic shock. *Surg Forum*, 1967; 18: 35.
48. Matheson N A – Macromolecules and the kidney. Proceedings of Int Symp on Macromolecular Plasma Substitutes, Strassburg dec 1975. *Anesth Analg Rean*, 1976; 4: 5.
49. Matheson N A – Renal effects of low molecular weight dextran. *Monographs Surg Sci*, 1966; 3: 303-364.



50. Shoemaker W C – Shock. Chemistry, physiology and therapy. Springfield, Ill, Charles C. Thomas, 1967; 306.
51. Gelin L E – Rheological aspects on shock and the experimental and clinical use of dextrans. In Ingelman: properties and applications of dextrans. Stockholm, Almqvist & Wiksell, Acta Acad Reg Sci Ups, 1969.
52. Gelin L E, Ingelman B – Rheomacrodex, a new dextran solution for rheological treatment of impaired capillary flow. Acta Chir Scand, 1961; 122: 294-302.
53. Lillehei R C, Longenbeam J K, Bloch J H, Manax W G – The modern treatment of shock based on physiologic principles. Clin Pharmacol Ther, 1964; 5: 63-101.
54. Appelgren L – Perfusion and diffusion in shock. A study of disturbed tissue-blood exchange in low flow states in canine skeletal muscle by local clearance technique. Acta Chir Scand, 1972; Suppl. 378.
55. Carey J S, Woodward N W, Mohr P A, Suzuki F, Brown R S, Baker R J, Shoemaker W C – Circulatory response to low viscosity dextran in clinical shock. Surg Gynecol Obstet, 1965; 121: 563-570.
56. Shoemaker W C, Monson D O – The effect of whole blood and plasma expanders on volume flow relationships in critically ill patients. Surg Gynecol Obstet, 1973; 137: 453-457.
57. Davidson I – Hemodilution, oxygen consumption, and recovery from shock. An experimental study on the relative effectiveness of various fluid infusions. Diss, Dept of Surg 1, University of Goteborg, 1980; 86.
58. Shoemaker W C – Comparison of the relative effectiveness of whole blood transfusions and various types of fluid therapy in resuscitation. Crit Care Med, 1974; 4.
59. Messmer K, Sunder-Plassman L, Klovekorn W P, Holper K – Circulatory significance of hemodilution: rheological changes and limitations. In Harders H, Advances in Microcirculation, Basle, Karger, 1972; 1-77.
60. Messmer K, Schmid-Schoenbein H – Intentional hemodilution. Proceedings int symp Rottach-Egern, oct. 1974. Bibl Haemat, 1975; 41: 310.
61. Messmer K – Acute preoperative hemodilution, an alternative to transfusion of donor blood. Acta Univ Ups, 1978; 93-110.
62. Richter W – Normalizing effect of low molecular weight dextran fractions on the reduced suspension stability of human erythrocytes in vitro. Acta Chir Scand, 1966; 131: 1-8.
63. Davidson I, Haglund E, Gelin L E – Hemodilution and oxygen transport to tissue in shock. Acta Chir Scand, 1979; 489: 49-64.
64. Blaisdell F W, Lim Jr. R C, Stallone R J – The mechanism of pulmonary damage following traumatic shock. Surg Gynecol Obstet, 1970; 130: 15-22.
65. Saldeen T – The microembolism syndrome and dextran. Acta Univ Ups, 1978; 3: 31-38.
66. Bergqvist D – Critical evaluation of some methods used in the diagnosis of deep vein thrombosis. Acta Univ Ups, 1978; 3: 39-53.
67. Gruber U F – Prevention of thromboembolic complications. The problem and alternatives. Acta Univ Ups, 1978; 3: 56-68.
68. Bergentz S E – Dextran and the prevention of postoperative thromboembolic complications. Surg Clin N Amer, 1975; 55: 679-696.
69. Evarts C M – Thromboembolic disease: prophylaxis and treatment. Crit Care Med, 1976; 4: 62-66.
70. King C R, Daly J W – The prevention of postoperative pulmonary emboli with low-molecular-weight dextran. Am J Obstet Gynecol, 1975; 123: 46-49.
71. Gruber U F, Sturm V, Rem J, Schaub N, Rittman W W – The present state of prevention of postoperative thromboembolic complications. Bibl Haemat, 1975; 41: 98-124.
72. Powers R C, Davis G L – Postfracture fat embolism. A program of treatment including three case reports and review of pertinent literature. J La State Med Soc, 1974; 126: 205-208.
73. Bergqvist R C, Bergqvist E, Bronge A, Dahlgren S, Lindqvist B – An evaluation of early thrombosis prophylaxis following fracture of the femoral neck. A comparison between dextran and dicoumarol. Acta Chir Scand, 1972; 138: 689-693.
74. Gruber U F, Sturm V, Rem J, Schaub N, Rittmann W W – The present state of prevention of postoperative thromboembolic complications. Bibl Haematol, 1975; 41: 98-124.
75. Hartshorn J W S, Teale S N, Faiz N – Dextran 75 and postoperative phlebitis. Evaluation of dextran 75 in the prophylaxis of postoperative thrombophlebitis, pulmonary embolism and myocardial infarction. Arch Surg, 1969; 98: 694-697.
76. Litwin M S – Blood viscosity changes after trauma. Use of dextran 40 in correction of microcirculatory insufficiency. Crit Care Med, 1976; 4: 67-70.
77. Tangen O, Wik K O, Almquist I A M, Arfors K E, Hint H C – Effects of dextran on the structure of plasmin induced lysis of human fibrin. Thromb Res, 1972; 487-492.
78. Dhall T Z, Bryce W A J, Dhall D P – Effects of dextran on the molecular structure and tensile behavior of human fibrin. Thromb Haemostas, 1976; 35: 732-745.
79. Aberg M, Hedner U, Bergentz S E – The effects of dextran on hemostasis and coagulation with special regard to factor VIII. Acta Univ Ups. Symp Univ Ups, 1977; 3: 23-30.
80. Alexander B – Effect of dextran and other macromolecules on coagulation and hemostasis. In Dextran. Current concepts of basic actions and clinical application. Springfield, Ill, Charles C Thomas, 1971; 93-129.
81. Carbone J V, Furth F W, Scott R, Crosby W H – A hemostatic defect associated with dextran infusion. Proc Soc Exp Biol Med, 1954; 85: 101-103.
82. Langdell R C, Adelson E, Furth F W, Crosby W H – Dextran and prolonged bleeding time. JAMA, 1958; 166: 346-351.
83. Bergqvist D – Dextran and hemostasis in press, 1981.

## NALBUFINA ANTAGONIZA A DEPRESSÃO VENTILATÓRIA APÓS MACRODOSES DE FENTANIL

Foram estudados 21 pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio sob anestesia com altas doses de fentanil ( $120 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ). Após a extubação traqueal na UTI, aqueles capazes de manter  $\text{PaCO}_2 < 50 \text{ mmHg}$  sob ventilação espontânea receberam nalbufina em incrementos de  $15 \mu\text{g.kg}^{-1}$  cada 30-60 min (até a dose total de  $150 \mu\text{g.kg}^{-1}$ ) no sentido de antagonizar a depressão ventilatória pelas altas doses de fentanil. Os resultados mostraram que a nalbufina antagoniza efetivamente a depressão ventilatória pelo fentanil. Três pacientes acusaram dor após a dose inicial de nalbufina, que desapareceu com as doses adicionais. Assim, na grande maioria dos pacientes a nalbufina reverteu a depressão ventilatória e garantiu analgesia pós-operatória. Alguns pacientes apresentaram renarcotização 2 a 3 horas após a administração de nalbufina; o problema foi facilmente contornado com outra dose de  $15 \mu\text{g.kg}^{-1}$  do antagonista. Com exceção de um paciente que apresentou hipertensão arterial significativa e transitória, não se observaram outros efeitos colaterais de importância. Os autores concluem pela necessidade de estudos visando determinar a dose ótima de nalbufina e o tempo total de administração até a última dose necessária.

(Moldenhauer CC, Roach GW, Finlayson DC, Hug CC Jr., Kopel ME, Tobia V, Kelly S — Nalbuphine antagonism of ventilatory depression following high-dose fentanyl anesthesia. *Anesthesiology*, 1985; 62: 647-650.)

**COMENTÁRIOS:** A nalbufina é um narcótico agonista, capaz de reverter a depressão ventilatória por outros narcóticos sem fazer desaparecer o efeito analgésico. Esta propriedade torna-a de grande utilidade no manejo da depressão ventilatória em Salas de Recuperação ou em Unidades de Terapia Intensiva, principalmente naquelas situações onde há um componente de dor importante como foi o caso dos pacientes aqui observados. Até que se determine a dose "ótima" da droga, a administração deve ser feita como neste trabalho, "titulando" a nalbufina em injeções intermitentes contra a depressão ventilatória (Nocite J R).