

SUBSTITUTOS DO PLASMA(*)

DRª CARMEN BAPTISTA DOS SANTOS, E.A.
DR. BENTO GONÇALVES, E.A.

AP 22235

O antigo conceito "sangue perdido deve ser repostado com sangue" é passível de algumas restrições a luz dos conhecimentos atuais sobre reposição volêmica e de hemodinâmica sendo de importância a conceituação de que todo sangue perdido deve ser bem avaliado para uma reposição adequada.

Após um breve histórico sobre os substitutos do plasma, discute-se a terminologia empregada, que deixa de ser uma questão semântica, para ser calcada em bases fisiológicas e farmacodinâmicas.

Os requisitos para um substituto de plasma ideal, são alinhados em diversos itens, que na leitura do trabalho poderão ser comparados com as propriedades das várias substâncias que são empregadas com esta finalidade.

Em sequência é feita uma apresentação de cada uma das substâncias utilizadas até hoje como substitutos do plasma, ressaltando-se principalmente o haemaccel e os dextrans que embora não sejam substitutos ideais, apresentam cada um, individualmente, vantagens inegáveis.

Em resumo, são analisadas as indicações as propriedades e a farmacodinâmica dos substitutos do plasma mais usados.

A terapêutica mais importante das grandes perdas sanguíneas é ainda o sangue total ^(13,40,46); no entanto, várias são as restrições que podem ser feitas ao princípio "Sangue perdido deve ser repostado com sangue", principalmente nos casos de perdas sanguíneas moderadas ^(14,32).

Em situações de emergência, principalmente nas grandes catástrofes ou nas guerras, a necessidade de sangue é bastante elevada, podendo não ser satisfatória a quantidade mantida em estoque. Deve-se ainda levar em conta que, muitas vezes a reposição deve se fazer no próprio local do acidente, onde há falta de sangue, havendo grande perda de tempo até que este seja obtido e realizadas as provas laboratoriais

(*) Trabalho do Serviço de Anestesia do Hospital Estadual Miguel Couto — SUSEME — Rio de Janeiro, GB.

mínimas (tipo sanguíneo, provas cruzadas), para sua aplicação. Além disso, está provado que, em casos de diminuição do volume circulatório, interessa muito mais a sua compensação imediata do que a substituição de elementos figurados, pois o organismo pode tolerar bruscamente uma diminuição das hemácias de até 50 a 75% (12,24) desde que se mantenham condições de normovolemia. Não há pois necessidade imediata de transfusão de sangue total, podendo-se lançar mão do plasma ou de substitutos de plasma.

Não se pode esquecer os acidentes e complicações relacionados com as transfusões de sangue (32), principalmente quando feitas em condições de emergência. Porisso, todas as substâncias capazes de manter no espaço intravascular um determinado volume líquido circulante são indicadas como substitutos do plasma ou do sangue.

Histórico — Já no fim do século passado experimentavam-se como substituto do plasma, soluções eletrolíticas (Starling, 1895), solução de glicose ou levulose, acrescentando-se solução de goma arábica ou gelatina (Czerny, 1894). Seguiram-se os estudos de Morawitz (1906) que injetou solução de goma arábica e de Collins (1907) que utilizou solução de gelatina. Deve-se notar que houve grande desenvolvimento da pesquisa sobre substitutos do plasma durante a 1.^a Guerra Mundial. Em 1915, Hogan, injetou gelatina coloidal por via venosa em feridos em estado de choque e, em 1918 Bayliss usou a goma arábica na concentração de 3 a 6% no choque hemorrágico. Neste mesmo período foram experimentados com algum sucesso outras substâncias, atualmente fora de uso, como a pectina, a globina, a hemoglobina, o álcool polivinílico, a metilcelulose e o poliglicosídeo (34,40).

Os estudos prosseguiram e em 1943, utilizou-se na Alemanha a "polivinilpirrolidona" descoberta por H. Wesse e na Suécia, Ingelman e Gronwall no mesmo ano, isolaram e aplicaram o dextran.

Terminologia — Um grande número de designações apareceram na literatura, para nomear as soluções cristalóides e colóides manufaturadas artificialmente, a fim de serem usadas como líquido de substituição da massa sanguínea. a) Flúidos ou líquidos substitutivos; b) Substância substituta do sangue; c) Substitutos do sangue; d) Expansores do volume de sangue; e) Restauradores do volume sanguíneo; f) Substitutos do plasma; g) Expansores plasmáticos, etc.

Muitos usam os vários termos alternadamente como sinônimo. Outros reservam a expressão "expansores" para designar as substâncias que têm a capacidade de aumentar a volemia a nível superior à quantidade infundida e neste caso, o único verdadeiro expansor é a albumina humana concen-

trada (⁴⁶). No entanto, desde que a expansão é um fenômeno temporário, a palavra desempenha nesta esfera o mesmo valor do que as outras. Há autores que preferem o nome "substitutos" para certos colóides artificiais, por terem, algumas vezes, vantagens sobre o plasma, e nós a preferimos para essa designação genérica.

REQUISITOS DO SUBSTITUTO IDEAL DO PLASMA — (de Bigazzi (¹²)).

1 — Deve manter uma pressão coloidosmótica suficiente com início de ação imediata e duração suficientemente longa. Seu peso molecular (diâmetro superior a 20Å) deve ser o suficiente para que, quando empregado após perda sanguínea, se mantenha em circulação em quantidade superior a 50% do volume infundido por, no mínimo, 6 horas e de preferência até 12 horas.

2 — Deve possuir pressão osmótica igual ou o mais próximo possível da do plasma humano (33 a 35 em H₂O ou \pm 300 miliosmol/l).

3 — Deve ser metabolizado excretado e sem provocar dano tissular imediato ou tardio, sem acumular-se em quaisquer tecidos ou órgãos, para que não interfira em suas funções específicas.

4 — Não deve ser tóxico, local ou sistemicamente.

5 — Não deve possuir propriedade antígena, nem efeitos alérgicos.

6 — Não deve interferir na determinação dos grupos sanguíneos.

7 — Não deve aumentar a velocidade de hemossedimentação, nem provocar hemólise, ou alterar, por qualquer modo, o número ou as frações dos elementos figurados do sangue.

8 — Sua administração em grandes quantidades (cerca 1/3 do volume sanguíneo normal) não deve provocar alteração significativa da hemostasia.

9 — Deve ser apirogênico e facilmente esterilizável mesmo por autoclave.

10 — Deve possuir uma viscosidade compatível com a injeção venosa e deve permanecer no estado líquido à temperatura superior a 0°C.

11 — Deve ser de fácil conservação por tempo prolongado, permanecendo estável e resistindo às variações de temperaturas ambiente.

12 — Deve possuir uma composição química constante.

13 — Não deve ser obtido de substâncias de origem humana.

14 — Seu custo deve ser acessível.

Atualmente dispõe-se de numerosos preparados cuja eficiência é demonstrada quer experimentalmente, quer por aplicação e observação clínica, embora, nem todos preencham plenamente estes requisitos.

Para efeito de simplificação citaremos as substâncias classificadas como substitutos do plasma, de acordo com sua natureza de origem.

A - - COLÓIDES DE ORIGEM HUMANA

Para substituir o sangue humano ou o plasma foram testadas substâncias tais como: sangue de cadáver, sangue placentário, líquido ascítico, soluções de hemoglobina e diversas frações do plasma. O líquido ascítico foi usado no passado (70) mas hoje está totalmente abandonado pela dificuldade de se obter em grandes quantidades e ainda porque os colóides de origem humana derivados que são, do sangue e do plasma, apresentam os mesmos inconvenientes destes. A solução de globina modificada, não encontrou aceitação pelas inúmeras reações de intolerância surgidas no decorrer de sua administração. Além do mais, a globina era eliminada rapidamente do organismo diminuindo de muito sua ação expansora. Um preparado análogo russo, aminokrovina, ofereceu bons resultados no tratamento do choque hemorrágico, septicêmico, dos estados de caquexia, da hipoproteinemia e do retardamento da cicatrização. A aminokrovina era obtida da hidrólise dos glóbulos vermelhos, o do coágulo que permanecia após separação do plasma, de proveniência cadavérica ou placentária (Bogomobova, 1956) (70).

Com grande grau de pureza, pode-se obter do fracionamento do plasma humano a albumina, (fração V de Cohn), que é a maior responsável (80%) pela pressão oncótica do plasma. Esta, é mais estável que o plasma e vem esterilizada (aquecimento a 60°C por 10 horas em presença de estabilizadores), sendo livre da transmissão de hepatite a virus (74). Apresenta-se em solução a 25% (dose normal = 100 ml) constituindo-se a albumina humana concentrada numa das drogas mais eficazes para correção da volemia. É empregada pura ou diluída para concentração de 4% ou 5% com soluções eletrolíticas.

Outro produto do fracionamento do plasma de seu componente termolábil, obtido após precipitação do fibrinogênio e de uma parte da globulina pelo zinco, é a solução de proteínas de plasma que contém albumina e α e β globulina (53,74).

Nos Estados Unidos o produto é apresentado com o nome de Plasmanate, sendo a sua composição constituída de:

Na — 110 mEq/l; Cl — 50 mEq/l; K — 25 mEq/l; proteína total 5%; (Albumina 88%; α Globulina 7%; β Globulina 5%) este produto é encontrada em frascos de 50 ml (para uso pediátrico) 250 e 500 ml. No Brasil, o produto homólogo é comercializado com o nome Solução de Proteínas do Plasma Humano pelo laboratório Hoechst.

O preparado P.P.L. (Pasteurisierte Plasmaprotein Loe-sung) de Nitschmann, contém albumina adicionada a glicose. Sua concentração em proteína total varia de 4 a 5,5 g% (34,70).

B — COLÓIDES DE ORIGEM SINTÉTICA

1 — POLIVINILPÍRROLÍDONA — DOS diversos compostos propostos totalmente sintéticos merece destaque a polivinilpirrolidona (PVP) por ser o primeiro a ser usado clinicamente, e porque ainda é empregado com algum sucesso.

A PVP é obtida pela polimerização da vinilpirrolidona, que por sua vez resulta da condensação da pirrolidona com o acetileno. (Fig. 1).

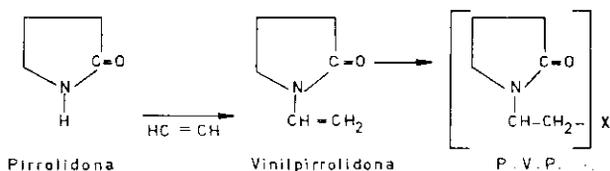


FIGURA 1

A solução comercial (Periston, Bayer, no Brasil) apresenta uma concentração de 4%, é isoviscosa e isotônica com o plasma humano e adicionada de diversos compostos minerais (NaCl, CaCl₂, MgCl₂, HCl, NaHCO₃). Seu peso molecular médio é de 40.000, pH 6 e a pressão oncótica está compreendida entre 33 e 35 cm H₂O.

A ação expansora da PVP é bem conhecida. Dos diversos trabalhos sobre sua utilização destaca-se o de Jenkins (39), que após infusão de 1.000 ml da solução constatou uma hemodiluição de duração média de 20 a 24 horas prolongando-se a 48 horas em 20% dos indivíduos perfundidos. O aumento do volume plasmático era igual a metade do colóide administrado, enquanto o aumento do líquido total era o triplo de tal quantidade, sendo esta a causa da retenção da solução e do movimento do líquido extracelular para o espaço vascular.

É bem tolerada pelos tecidos, não altera o poder anti-gênico, parecendo mesmo que há uma relação direta com o aumento progressivo do peso molecular. Pode-se supor com isto, que a molécula não degradada do polimerizado, de peso molecular alto, possui um comportamento de antígeno como ocorria com a PVP preparada no início.

Sua metabolização é pouco conhecida. Supõe-se que cerca de 40 a 60% do produto é eliminado na urina nas primeiras 24 horas, principalmente as moléculas de peso molecular menor, prolongando-se sua eliminação até o 14.^o dia (34). Experimentalmente, comprovou-se que uma certa quantidade de PVP se fixa nas células do sistema retículo endotelial, especialmente quando a molécula tem um peso superior a 50.000, dando origem a proliferações de aspecto tumoral de macrófagos hepáticos, esplênicos, linfáticos, medulares, pulmonares, do endotélio dos vasos, do plexo coróide e ocasionalmente do tecido nervoso cerebral.

Ainda no terreno experimental, observou-se o aparecimento de tumores característicos do tecido linfóide e neoplasias de aspecto benigno em órgãos como útero, pele, ovário e mama, em ratos e gatos, após sofrerem infusões de grandes quantidades de PVP, de quatro qualidades, com pesos moleculares compreendidos entre 20.000 a 300.000. Característica importante é que estas neoformações são sempre situadas nas proximidades dos tecidos onde fica retida a PVP, encontrando-se presente células vasculares. Foi possível também demonstrar depósitos do colóide nas células do sistema retículo endotelial do rato, decorridos dois anos da administração de dose única em grande quantidade (37).

Contrariando estas observações experimentais, deve-se dizer que clinicamente a frequência de tumores análogos em indivíduos tratados com PVP não é diferente da de indivíduos não tratados, acrescentando-se ainda que durante a última guerra mundial seguramente meio milhão de soldados alemães foram curados com o colóide, como referiram os autores germânicos. O aparecimento destas neoformações estaria relacionado com a quantidade administrada, que ultrapassando um determinado limite daria possibilidade ao aparecimento de um fenômeno blastomatoso (38).

A ação da polivinilpirrolidona sobre a função renal parece ser favorável, notando-se um aumento da diurese, da eliminação de sódio e de água após infusão de 1.000 ml de solução isotônica de PVP (8).

Outras pesquisas demonstram que a PVP possui uma ação semelhante a da heparina, particularmente, quando de peso molecular alto. Ultimamente experimentou-se na França uma nova fórmula da polivinilpirrolidona misturada a glicose

isotônica e sem eletrolitos que parece muito eficiente nos estados de retenção do sódio e também em condições trombogênicas (70). Devido a fixação no sistema retículo endotelial seu uso foi limitado nos últimos anos, preferindo-se a utilização de substâncias que são totalmente eliminadas.

C — COLÓIDES DE ORIGEM ANIMAL

Todas as tentativas de utilização de proteínas animais não modificadas como sucedâneos do plasma humano seguiram-se de insucesso, pelo aparecimento de reações graves, principalmente acidentes do tipo anafilático ou hepato-renal.

O uso de soros animais, mesmo desespecificados pelo calor ou pelo formaldeído para perder suas propriedades antigênicas, apresenta inconvenientes sérios.

A albumina animal obtida por fracionamento do plasma bovino, apesar de apresentar características físicas semelhantes à albumina humana (peso molecular 69.000) produz reações anafiláticas e tardiamente eritemas, artralguas, ou hemorragias.

A gelatina, por ser uma substância protéica obtida pela desnaturação do colágeno presente na pele, no tecido conjuntivo, nos ossos etc., comum aos organismos superiores, contém a maior parte dos aminoácidos ditos essenciais. É facilmente desdobrável por alguns fermentos proteolíticos (tripsina) pelo organismo receptor, mas sua utilização era considerada pouco prática pela excessiva viscosidade rápida gelificação em temperaturas abaixo de 30°C; além de apresentar propriedade antigênica em pessoas pré-tratadas ou sadias, principalmente em portadores de collagenoses que formam anticorpos contra ela.

Seu uso foi desaconselhado pelo temor da transmissão de tétano ou carbúnculo, devido a dificuldade de esterilização, por suas propriedades antigênicas e pelo risco pressuposto de coagulação intravascular. Essas suposições foram superadas e apresentaram-se para uso clínico, vários tipos de gelatina, com peso molecular médio variável, que inicialmente não tiveram grande aceitação pela necessidade de aquecimento prévio, pois à temperatura ambiente o produto se apresentava como gel.

1 — OXIPOLIGELATINA — (Gelifundol) Desenvolvida por Campbell (17) em 1951 pela condensação da gelatina com solução glico-salina procedendo depois a oxidação por peróxido de hidrogênio. O produto se encontra diluído a 5% em solução de NaCl a 0,9% e permanece em estado líquido até a 10°C. Seu peso molecular médio é de 30.000 e pressão colóidosmótica de ± 50 cm H₂O.

2 — GELATINA LÍQUIDA MODIFICADA (Plasmagel, Physiogel) — No mesmo ano também nos Estados Unidos, Tourtellote (69), obteve uma gelatina líquida modificada, que permanece no estado líquido a 4°C pelo tratamento da gelatina de osso bovino, desdobrando-a primeiro pelo calor e depois pelo anidrido succínico sendo em seguida esterilizada. A fração da gelatina que resta tem peso molecular compreendido entre 10.000 e 100.000, encontrando-se a maior parte entre 20.000 e 60.000. Dissolvida a 3% em solução de cloreto de sódio e cálcio, a gelatina modificada, possui uma viscosidade de 2,2 e exerce uma pressão oncótica de ± 39 cm H₂O.

3 — HAEMACCEL — Estudado por Smidth-Thomé (62) e preparado nos laboratórios Behring Werke A. G. na Alemanha em 1962, o haemacel é obtido da cisão da gelatina de osso bovino em polipeptídeos de peso molecular entre 12.000 a 15.000, que são a seguir transformados em retículo, mediante o di-isocianato de hexametileno com formação das pontes de uréia obtendo-se ao fim um polimerizado com peso molecular médio de 35.000 (Fig. 2).

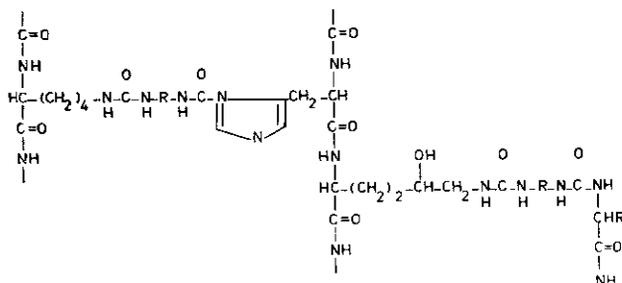


FIGURA 2

Cadeia Reticular do Haemacel

Peculiaridade química de importância é que, variando-se a quantidade do di-isocianato, existe a possibilidade de modificar-se o peso molecular e a quantidade de formação do retículo e assim as propriedades fisiológicas do produto final.

A solução de haemacel usada em clínica tem a seguinte composição:

— Polipeptídeo reticular . . .	35 g/l
— Na ⁺	145 mEq/l (0,85 NaCl)
— K ⁺	5,1 mEq/l (0,03890 KCl)
— Ca ⁺⁺	12,5 mEq/l (0,070% CaCl ₂)

O conteúdo em azôto é de 6,3 mg/cc, estando presente traços (menos 0,002%) de magnésio, fosfato e sulfatos. O ponto isoeletrico é 4,7 \pm 0,3 e o pH é de 7,1 a 7,3. A solução a 3% é ligeiramente hiperoncótica em relação ao soro humano, com uma pressão oncótica 35 a 39 cm H₂O (plasma = 33 a 35 cm H₂O) sendo sua viscosidade semelhante a do plasma humano. Seu ponto de gelatinização é 30°C, permanecendo estável em um grande limite de temperatura, ao contrário dos outros preparados de gelatina.

Sua tolerância foi amplamente estudada em animais de experimentação e depois no homem. Administrações única ou repetidas, subcutânea ou intradérmica não se acompanharam de manifestações de intolerância macro ou microscopicamente. No teste de sobrevivência empregou-se ratos, sangrando-os pela artéria femural, fazendo-se uma infusão venosa de Haemacel associada a glóbulos vermelhos e brancos num total de 10-15% do peso corpóreo observando-se que 274 (81,5%) dos ratos, sobreviveram à grave experiência (22).

O haemacel foi amplamente testado sobre seus principais efeitos no organismo, quanto ao seu metabolismo, efeitos hemodinâmicos (30,31), propriedades antigênicas, ações sobre o sangue, efeitos sobre a função hepática e renal (11,21,48,63,64,73).

Distribuição e Eliminação — No organismo, a gelatina pode ser desdobrada, mediante polipeptidases, em fragmentos de baixo peso molecular, formando-se ácidos aminados, aminas e CO₂. Na solução da gelatina há a preponderância de aminoácidos neutros como a glicina, alanina, prolina e hidroxiprolina. Faltam entretanto a cisteína, o triptofano e, em parte, a tirosina. O desdobramento mediante enzimas tissulares e plasmáticas (tripsina e catepsina) é facilmente comprovável também "in vitro". É importante frizar-se também que, no desdobramento, não se forma uréia em fase alguma. Depois da administração venosa de haemacel verifica-se um aumento de prolina e hidroxiprolina no sangue e na urina, porém não se pode considerá-lo como portador de aminoácidos, pr serem estes eliminados antes de sua metabolização e também por não conter todos os aminoácidos essenciais.

A distribuição e eliminação de haemacel podem ser determinadas medindo-se o teor hidroxiprolina no soro, na urina e em líquidos do corpo. A hidroxiprolina não existe normalmente no sangue ou na urina, encontrando-se porém em concentração de 4,5% na gelatina, conseguindo-se por esta razão, provar com exatidão a concentração do expansor existente no sangue e nos líquidos corporais. Após uma infusão de 500 a 1.000 ml de haemacel, a quantidade circulante no sangue diminui no início bem rapidamente e depois da 5.^a e 6.^a hora mais lentamente. Nos indivíduos hipovolêmicos a eli-

minação é um pouco mais lenta. Para verificar se a eliminação é provocada apenas por uma passagem do polipeptídeo para o espaço extra-celular determina-se também a concentração e eliminação na urina. A eliminação máxima ocorre nas duas primeiras horas, sendo um pouco menor em pessoas hipovolêmicas alcançando a excreção entre 40 e 52% da dose após 6 horas (51,53,63,64).

Experimentalmente comprovou-se em ratos uma eliminação na urina de 52% da dose, depois de 6 horas. Uma eliminação de 100% da dose aplicada, através os rins, parece não se efetuar, pois só foi possível reencontrar, depois de 48 horas 65% da dose total. A função renal desempenha papel importante sobre o período de permanência do haemaccel no organismo. Em pacientes com função renal limitada, o período de permanência é maior, o mesmo pode acontecer em pessoas de idade avançada.

Após a distribuição total no organismo, encontrou-se as seguintes taxas (63).

Na corrente sanguínea	28%
No espaço extra-celular	27 à 31%
Na urina	40 à 46%

Uma outra possibilidade para esclarecer a velocidade da distribuição e eliminação é a medida do haemaccel marcado com C_{14} . Utilizando-se o haemaccel marcado com C_{14} ou com trítio encontraram-se resultados semelhantes. Baseando-se ainda na eliminação total pode-se deduzir que este polipeptídeo não é armazenado. Após cerca de 14 dias a gelatina desaparece completamente do organismo.

Modificações Imunológicas — O material colóidal usado na preparação dos substitutos de plasma é sempre, em maior ou menor grau, estranho ao organismo. Uma das desvantagens de um material estranho é que este não podendo ser metabolizado, se acumula em órgãos ou tecidos e em particular no sistema retículo-endotelial, inibindo assim, as funções deste último.

Entre todas as substâncias utilizadas para a preparação de substitutos do plasma a PVP é, quimicamente, a mais estranha. Ao contrário os derivados da gelatina e dextran, não são metabolicamente estranhos ao organismo, e as suas moléculas podem ser desdobradas de maneira a impedir o seu acúmulo nos tecidos. Isto foi provado através de controles histológicos, avaliando-se também o teor tissular de hidroxiprolina.

No campo experimental foram realizados estudos em cobais, utilizando-se a resposta antígeno-anticorpo durante o

tratamento com substitutos de plasma quando o estímulo é simultâneo, ou aplicando-se este estímulo depois de um certo período de tempo da administração do expansor. Assim é possível diferenciar se a interferência é simultânea ou tardia. Verifica-se com haemacel, discreta redução dos títulos de anticorpos, quando o tratamento é realizado simultaneamente ao estímulo dos antígenos. Praticamente quando a aplicação da gelatina precede a do antígeno não há interferência alguma sobre as reações antígeno-anticorpo⁽⁵²⁾. Esta análise foi obtida através da dosagem de títulos de anticorpos com as técnicas usuais de aglutinação, bem como a dosagem de proteínas totais, eletroforese para determinação das macro-globulinas⁽¹¹⁾.

No homem a sua administração simples ou repetida, por via venosa, bem como a sensibilização por testes intradérmicos parece não demonstrar a formação de anticorpos, quer nos indivíduos sadios, quer naqueles portadores de colagenoses.

Efeitos Sobre o Sangue — O estudo da relação plasma-elementos figurados é de grande interesse clínico uma vez que todos os substitutos do plasma agem determinando um aumento do volume plasmático, influenciando desta maneira a leitura do hematócrito, além de poder modificar o perfil do hemograma e do coagulograma.

No que diz respeito ao hematócrito observa-se uma queda acentuada dos valores de acordo com a quantidade total perfundida^(24,49). Esta diminuição é em média de 3 a 4 pontos (9,5%) com infusão de 500 ml e de 5 a 6 pontos com 1.000 ml, aparecendo, geralmente ao término da perfusão do Haemacel reiniciando seu retorno aos valores normais após 4 a 6 horas, atingindo-os depois de 24 horas. Para o lado dos glóbulos brancos, parece não haver nenhuma modificação que mereça destaque, no entanto a contagem de plaquetas diminui após 2 horas, numa variação de 10 a 100.000/mm³ restabelecendo-se depois de 24 horas.

A velocidade de hemo-sedimentação, aumenta principalmente durante o decorrer da 3.^a hora da infusão (em média 30%), retornando aos valores normais no final de 24 horas.

No coagulograma, o estudo da fase hemostática demonstra um ligeiro aumento sem significação do tempo de sangramento, (não superior a 12 seg), sendo referido experimentalmente um aumento da quantidade de sangramento, contradito, no entanto, por outros na prática clínica⁽²¹⁾.

O estudo de coagulação feito pela fase trombolastinogênica, incluindo o tempo de coagulação do sangue, segundo Lee-White, demonstra uma redução que, embora pequena, indica um aumento da coagulabilidade "in toto", variação esta

que regride na 6.^a hora, associada a uma diminuição do consumo de protrombina residual durante a coagulação. Não se observam variações significativas à quantidades total de tromboplastina formada. Na fase trombinogênica, através estudos empregando o tempo de protrombina segundo Quick, não se evidenciam modificações significativas ⁽⁹⁾. A análise tromboelastográfica de todo o processo de coagulação, confirma, uma aceleração do tempo de coagulação, por um aumento do tempo da tromboplastinogênese e uma redução da retratação do coágulo provavelmente devido a diminuição do número de plaquetas circulantes.

O haemaccel não influi também na tipagem dos grupos sanguíneos ⁽²⁾, mesmo após infusão abundante, embora seja impossível se verificar algum grau de pseudo aglutinação, pois este só é demonstrado com segurança por microscopia ⁽²¹⁾.

As taxas de uréia foram determinadas em indivíduos que receberam diariamente a quantidade de 500 ml do substituto plasmático durante 15 dias. Não se observaram modificações nas taxas normais, mesmo nos pacientes que apresentavam hiperazotemia prévia. Quanto aos valores da glicemia há uma diminuição com valores mínimos na 3.^a hora provavelmente causada pela hemodiluição, que retorna ao normal com 24 horas.

Efeitos Sobre a Função Hepática — Não se observou nenhum caso de variação na capacidade excretora da bromossulfaleína. Por outro lado foi tentada a sua aplicação nos casos de desproteinemia crônica, bem como os de insuficiência hepática e nos pacientes portadores de ascite volumosa.

No organismo sadio em que as taxas de albumina e globulina, bem como sua relação é normal, os resultados são contraditórios. Napolitano ⁽⁴⁸⁾ registra que em 44 pacientes 38 apresentaram uma diminuição da albuminemia com inversão da relação albumina-globulina. Já Havers e Moeller ⁽⁴⁸⁾, afirmam não haver modificação no espectro eletroforético, nem modificação da albuminemia. No entanto, os pacientes que apresentavam hipoalbuminemia e inversão do aporte A/G, apresentaram um aumento médio de 0,94% da albumina, sem variação da proteinemia total.

Pensa-se portanto, que um organismo com equilíbrio protídico tanto tissular como sérico conservados tende a eliminar rapidamente a substância protídica administrada, tanto mais que existem órgãos e tecidos contendo reservas protídicas. Ao contrário um indivíduo com redução da fração albumínica plasmática, denuncia um estado de carência pro-

téica, e a substância protídica apresentará logicamente uma utilização por parte do ativíssimo metabolismo azotado.

Nos casos de cirrose avançada bem como de graves disproteinemias causadas por ascite, torna-se difícil alguma conclusão, pela instabilidade e dificuldade de melhoria características da doença. Não há alteração apreciável da bilirrubina sérica e do urobilinogênio urinário.

Função Renal — O comportamento da azotemia já foi referido anteriormente. Estudos do clearance demonstram um aumento relativo da filtração glomerular, com um ligeiro aumento na capacidade excretora tubular. A resistência vascular renal total não se modifica, havendo no entanto, aumento porcentual nas artérias aferentes, com diminuição compensatória nos aferentes e sistema venular. O hemacel parece ter um efeito diurético marcado, com mobilização de edemas causados por hipoproteinemias, com ação potencializadora dos efeitos dos saluréticos. Este assunto no entanto, como foi apontado anteriormente é ainda controvertido, tanto pelas casuísticas pequenas, bem como pelo difícil controle da doença (53).

Efeitos Hemodinâmicos — Nos pacientes hipovolêmicos o hemacel tem uma eficiência semelhante a do plasma, exercendo um aumento no débito cardíaco acompanhado de melhoria na pressão arterial e frequência de pulso, com um leve aumento na pressão venosa (20,31,32)

Por isto mesmo tem sido amplamente empregada em chocados de diversas naturezas (hemorrágico traumáticos, queimado, septicêmico, distúrbio eletrolítico) (20,71).

D -- COLÓIDES DE ORIGEM VEGETAL

I — DEXTRAN — O conhecimento destes colóides data de pesquisas efetuadas por Pasteur (1861) que estudou a fermentação bacteriana que se produzia pela transformação do açúcar em goma.

O dextran é um polissacarídeo que se forma a partir da glicose durante o crescimento de uma bactéria do tipo "Leuconostoc mesenteróides" pela ação de uma enzima num meio de cultura contendo açúcar (sacarose). O polissacarídeo se forma por inúmeras moléculas de glicose unidas em cadeias ramificadas (ligações glicosídica 1:6 na cadeia principal e 1:4 nas menores), com peso molecular de cerca de 40 milhões. (Fig. 3).

Por hidrólise ácida e fracionamento sucessivo provoca-se a redução do peso molecular, preparando-se numerosos tipos de dextran com peso molecular diverso. A composição das

soluções de dextran é bastante variável dependendo da sua providência, do modo de preparação do colóide, da cepa microbiana e do meio de cultura empregado.

Embora existam dezenas de preparados de dextran, atualmente somente são mais usados os tipos que serão descrito a seguir.

1 — Dextran 70, Macrodex, apresentado em solução a 6% diluída em 0,9% NaCl ou em 5% de glicose. A distribuição do peso molecular para mais de 90% das moléculas é entre 25.000 e 125.000 com peso molecular médio de 70.000.

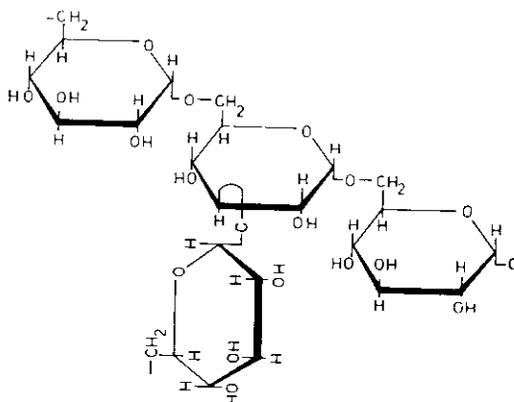


FIGURA 3

Cadeias Glicosídicas do Dextran

2 — Dextran 40, Rheomacrodex, dextran de baixo peso molecular apresentado em solução a 10% diluída, em 0,9% NaCl ou glicose a 5%. A distribuição do peso molecular de mais de 90% das moléculas está entre 10.000 e 90.000, com média de 40.000 com exceção do Rheomacrodex Knoll em que o peso molecular não ultrapassa 70.000.

Os dextrans contendo glicose a 5%, tal como todas as soluções que a contenham, não devem ser administrados ao mesmo tempo que sangue, pois ocorre precipitação de globulina e agregação espontânea de hemácias no equipo, se o sangue é misturado com a solução. Isto não se aplica aos dextrans em soluções eletrolíticas.

Metabolismo — A diferença de peso molecular dos vários tipos de dextran provoca efeitos fisiológicos diversos, o que pode ser evidenciado por sua eliminação urinária. A maior parte do volume de dextran é excretado pelos rins, mas o

limiar de filtração renal é o peso molecular de 50.000 (3). Com a função renal normal, aproximadamente 30% do dextran 70 é excretado na urina em 6 horas e cerca de 40% em 24 horas (4,5). Uma pequena porcentagem é eliminada pelo aparelho digestivo. O restante da quantidade permanece temporariamente em órgãos como o fígado, baço e rins, ocorrendo seu desdobraimento através da enzima dextranase em CO₂ e H₂O numa média aproximada de 27 mg/kg por 24 horas (6).

O metabolismo em cães foi testado pelo dextran marcado com C₁₄ sendo provado que 90% é excretado em 10 dias, 64% na urina e 26% como CO₂ pela respiração. Praticamente todo o material radioativo é eliminado em 2 semanas, 30% do qual sob a forma de CO₂ (34). A presença de uma dextranase (dextran - 1-6 glicosidase) foi inicialmente demonstrada em animais no baço, fígado, pulmões, rins, cérebro e tecido muscular. Mais tarde sua existência foi evidenciada no homem (58,59).

Quanto a permeabilidade capilar para o dextran ficou demonstrado que moléculas com um peso molecular médio de 50.000 comportam-se como a albumina; não atravessa a barreira placentária (26), nem a hemato-encefálica, não sendo encontrado no líquido céfalo raquiano (23).

Efeitos Sobre o Sangue e Concentração Plasmática — Em dextrans de alto peso molecular e nos preparados mais antigos ocorre empilhamento de hemácias (Sludging) com agregação de plaquetas; (44) isto por sua vez torna difícil a determinação de grupos sanguíneos. (17) A velocidade de hemossedimentação aumenta ligeiramente após infusão de dextran 70; abaixa ligeiramente após infusão do dextran 40 (26). Em condições normais ambos não influenciam de nenhuma forma na determinação do grupo sanguíneo (37). A infusão do dextran 40 reduz a viscosidade plasmática e aumenta a volemia (35).

As investigações dos efeitos sobre a coagulação provocada pelo dextran 70 foram estudadas em três etapas: "in vitro", em (50) animais e no homem. Há uma tendência evidente ao aumento de sangramento, explicada por diversas formas: a) os distúrbios de hemostasia seriam devidos a lesões vasculares; b) seria um distúrbio da unção dos trombócitos. Parece no entanto, que a tendência ao sangramento é um efeito sobre a fase fibrinoplástica que pode levar a uma formação reduzida de trombina (43).

Os efeitos farmacológicos do dextran dependem de diversas propriedades físico-químicas, sendo as mais importantes: pressão coloidosmótica, viscosidade, adsorção na superfície

vascular e nas células sanguíneas, influência sobre as cargas elétricas das hemácias e superfícies vasculares, interação com as proteínas plasmáticas e com reações coloidais. Isto quer dizer que o peso molecular, sua distribuição e a forma das moléculas são decisivas. Juntamente com o efeito coloidosmótico, as principais propriedades do dextran são o efeito anti-trombótico ⁽³⁴⁾ e o efeito desagregador.

O efeito anti-trombótico do dextran é relacionado com sua influência sobre a coagulação e pode ser explicado por; a) o dextran recobre com uma fina película o endotélio vascular e os elementos celulares do sangue. Isto reduz os elementos que ativam o mecanismo da coagulação. b) A cobertura de dextran neutraliza o potencial positivo que ocorre na lesão da íntima do vaso. Assim, a agregação celular diminui nesse ponto. c) A adsorção do dextran na superfície externa das plaquetas reduz sua agregação, a liberação do fator trombocítico e a transformação viscosa no local da lesão vascular. d) a melhora do fluxo previne o aumento de um trombo já existente.

Não está ainda decidido qual o tipo de dextran que oferece melhor efeito anti-trombótico ⁽³⁵⁾.

O dextran 40, em doses superiores a 4-6 g/kg prolonga o tempo de sangramento em cães. Essas alterações foram confirmadas em animais e no homem por estudos do tempo de sangramento, tempo de coagulação, número de trombócitos, consumo de protrombina, nível de fibrinogênio, e fatores V e VII. Estas investigações clínicas e experimentais mostraram que o dextran 40 em doses superiores a 2 g/kg não influem nos mecanismos de coagulação no sentido patológico. Os resultados da sua utilização em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com derivação coração/pulmão mostraram que a administração de 2 g/kg de Rheomacrodex aumenta o sangramento pós-operatório. Contudo, não foram achados distúrbios de coagulação. Ao contrário, nos pacientes do grupo do Rheomacrodex, as condições de coagulação frequentemente foram melhores que os do grupo controle e a ocorrência de complicações sérias no pós-operatório foram menos frequentes para o Rheomacrodex que para o grupo controle ⁽⁴⁷⁾.

O efeito volumétrico da infusão de dextran 70, em pacientes hipovolêmicos é inicialmente um pouco maior que a quantidade infundida (expansão). A sua substituição em quantidades equivalentes de sangue perdido faz com que o volume sanguíneo permaneça normal até que o mecanismo homeostático tenha compensado completamente a quantidade perdida de sangue ou plasma.

O efeito inicial do dextran 40 é de aumentar a volemia de quase o dobro da quantidade infundida, (atração de líquido do espaço extra-vascular por ação oncótica) mas não tem muita duração; 3 a 4 horas após a infusão, o efeito volumétrico é ainda igual à quantidade infundida (14,36).

Em pacientes hipovolêmicos a infusão de dextran 40 ou 70 normaliza a pressão arterial, aumenta o débito cardíaco e o retorno venoso, reduz a resistência periférica e diminui o tempo circulatório. O dextran 40, em particular, melhora a circulação capilar e ao mesmo tempo a oxigenação tissular. Isto é obtido pelo efeito volumétrico mas também por estas propriedades específicas do dextran de baixo peso molecular.

Investigações histológicas, imunológicas, reações alérgicas e neoformações — não foram demonstradas modificações histológicas após administrações de altas doses do dextran 70 após 6 semanas. Parece que há uma deposição temporária nos rins e fígado, não acompanhada de mudanças histopatológicas. Em 1947 Goldenberg (27) registrou a ocorrência da chamada nefrose osmótica (vasculização tubular). Entretanto após infusão com doses clínicas de dextran, em animais, tais achados não foram encontrados, mas foram confirmados em poucos casos (após infusão de 500 a 3.000 ml) nas autópsias de soldados que morreram durante a guerra da Coreia (72). As quantidades de dextran encontrada no sistema retículo endotelial não foram significativas e nenhum caso ligado com toxicidade. Gloor (34) expôs o problema da nefrose osmótica muito bem, demonstrando que as transformações histológicas dependem da dose e não da concentração, por isso o termo nefrose osmótica parece não ser justificado, propondo o termo vacualização reabsortiva. A presença de choque não tem influência sobre os sintomas. Baseado em biópsia renais, Lampe (41) recentemente mostrou que esta mudança é temporária no homem.

As investigações imunológicas demonstraram que tanto o dextran 40 como o 70 atualmente em uso não provocam formação significativa de anticorpos, bem como o aparecimento de quaisquer reações alérgicas importantes. Os efeitos antigênicos relatados com dextran foram devido ao uso de preparação antigas de alto peso molecular e distribuição molecular muito variável.

Quanto ao aparecimento de neoformações não há qualquer base para a crença de que a infusão de dextran possa causar câncer ou influências sobre o mecanismo de defesa e resistência não específica do organismo (7).

Efeitos sobre a função renal — a concentração plasmática e excreção pelos rins dependem de vários fatores: a — distribuição do peso molecular; b — quantidade perfundida;

c — velocidade da infusão, d-condições do paciente (hipo ou hipervolemia, pressão colóide-osmótica do plasma). Vários anos de uso clínico e experimental de dextran 40 e 70 comprovam não haver nenhuma evidência de toxicidade renal. Não há qualquer interferência no clearance da uréia, e nitrogênio não protéico e fosfatase alcalina, bem como no clearance de creatinina e inulina. (4,5) Originalmente acreditou-se que o dextran 40 provocava diurese osmótica. (26) Contudo cuidadosas investigações revelaram que a diurese depende do conteúdo cristalóide da solução de dextran. (10)

Indicações e cuidados com o uso dos dextrans — a — O dextran 40 a 10% é uma solução altamente hiper-oncótica e só pode ser usado em pacientes desidratados com administração simultânea de água e correção do deficit de eletrólitos.

b — O dextran-40 está indicado na insuficiência pré-renal, sendo totalmente contra-indicado na insuficiência renal com oligúria ou anúria.

c — Têm indicação para redução do edema da síndrome nefrótica, sendo contra-indicado nas síndromes hemorrágicas como por exemplo na púrpura trombopênica e insuficiência cardíaca.

d — Em pacientes com doença renal crônica dextran 70 a 6% poderá ser usado em emergência, desde que ele é excretado mais lentamente.

TABELA I

Requisitos	Dextran	Gelatina	PVP
Eficácia	Boa	Boa	Boa
Acúmulo	Ausente	Ausente	Presente
Toxicidade (local ou geral)	Ausente	Ausente	Duvidosa
Propriedade antigênica	Ausente	Ausente	Pequena
Ação sobre a VHS	Ausente	Ausente	Aumenta
Interferência c/a determinação do grupo sanguíneo	Ausente	Ausente	Presente
hemólise	Ausente**	Ausente	Ausente
Ação sobre a coagulação	Aumenta o tempo sangramento	Nenhuma	Aumenta o tempo sangramento
Atividade pirogênica	Ausente	Ausente	Ausente
Ação sobre a função depática	Ausente	Ausente	Ausente
Ação sobre a função renal	Ausente	Ausente	Duvidosa
Conservação	Boa	Boa	Boa

Comparação entre os Substitutos do Plasma mais Usados.

e — Em casos de hipovolemia severa (perda de mais de 20% do volume sanguíneo), o volume não deve ser repostado exclusivamente com dextran-40. A terapêutica inicial deve ser com dextran-40, mas deve ser complementada por iguais quantidades de solução eletrolítica balanceada, ou sangue quando necessário.

2 — AMIDO L-HIDROXIETÍLICO — o amido não modificado não é um soluto adequado para infusão venosa devido a seu desdobramento imediato pela amilase plasmática. Porém várias modificações foram tentadas e de todas a que se apresenta melhor foi a de HO-etílico, introduzido em 1957 ⁽⁴⁵⁾.

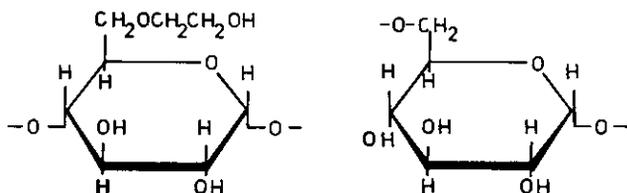


FIGURA 4

Comparação entre a estrutura básica do amido hidroxietílico e do dextran

Obtido a partir da fração amilopectina (contida no arroz e trigo) diluída em água e misturada com HCl diluído até obter-se um grau de hidrólise desejado, para que sua viscosidade seja igual a do dextran 70. O material neutralizado é misturado a NaOH e tratado com óxido de etileno até que 90% de glicose seja substituída ⁽⁶⁸⁾.

O produto se apresenta a 6% diluído em 0,9% da solução de Na.

Seus propugnadores consideram como principais vantagens a falta de toxicidade, ausência de antigenicidade, não altera a coagulação e por ser de obtenção mais barata. Entretanto até agora não se provou sua superioridade sobre o dextran, embora os bons resultados obtidos exigem maior experimentação clínica.

3 — ALGINON — usado principalmente no Japão. Solução a 3,3% do sal sódico do ácido ⁽⁶⁷⁾, manurônico, obtido pela hidrólise parcial do sulfinato de sódio, um derivado polissacarídeo extraído de algas marinhas, com peso molecular médio de 20.000. Parece que sua excreção é muito rápida (50% em 1 hora).

SUMMARY

PLASMA SUBSTITUTES

The old concept of «blood lost must be replaced by blood» is slowly being changed by new knowledge about the hemodynamic effects of replacement fluids, a better appraisal of blood lost and the increased safety of not replacing all blood with blood.

Plasma replacement fluids are reviewed historically, and terminology is discussed, supported by physiologic and pharmacodynamic observations.

The ideal plasma substitute is required to possess at least various specified properties, which may be compared with those of products now available on the market. Each of the substances used as plasma substitutes are presented. Hemacel and the Dextrans although very close to the ideal plasma substitutes have their own advantages and indications.

REFERÊNCIAS

1. Adelson E, Crosby W, Rolder W — Further studies of a hemostatic defect caused by intravenous dextran. *J Lab Clin Med*, 45:441, 1955.
2. Andreucci S — La tipizzazione del sangue e l'uso di un nuovo plasmaexpander l'Emagel — *Miner Anest* 29:342, 1963.
3. Armstrong J B, Downey S A, Ferguson M H e Williams H R — A comparison of dextran, polivinilpyrrolidone, and infusion of saline isotonic in the human. *Canad J Biocem*, 32:636, 1954.
4. Arturson G — The renal clearance of dextran of different molecular sizes in normal humans. *Scand J Clin Lab Invest*, 16:81, 1964.
5. Arturson G, Gramath K, Thoren L, Wallenius G — The renal excretion of low molecular weight dextran. *Acta Clin Scand* 127:543, 1964.
6. Arturson G, Wallenius G — The intravascular persistence of dextran of different molecular sizes in normal humans. *Scand J Clin Lab Invest* 16:76, 1964.
7. Armstrong J R, Cohn I — Effect of low molecular weight dextran on experimentalu induced tumor implantation of the peritoneum. *Surg Forum* 17: 100, 1966.
8. Atik M — Dextrans, their use in surgery and medicine. *Anesthesiology* 27: 425, 1966.
9. Bedarida G, Cipolli P L, Magrassi B, Marigo S, Turpini R — Studio sperimentale e clinico sopra un plasma expander nella terapia di sostituzione della massa circolante. *Miner Anest* 29:328, 1963.
10. Bergents S E, Falkheden T, Olsson S — Diuresis and urinary viscosity in dehydrated patients: influence of dextran 40.000 with and without manitol. *Ann Surg* 161:582, 1965.
11. Bernasconi C — Problemas imunologicos y hemodinamicos en el uso de substitutivos de plasma. *Rev Mex Anest* 18:115, 1969. (num. esp.).
12. Bigazzi P L — Stato attuale della terapia mediante sostituti del plasma. *Miner Anest* 161:582, 1963.
13. Boyan C P — O anestesiolegista e o choque hemorrágico. *Rev Bras Anest* 17:28, 1967.
14. Boyan C P — Expensores do plasma em cirurgia de urgência. *Rev Bras Anest* 17:166, 1967.
15. Bratteby L E, Garby L, Intonti F, Nordlund S — Erythrocyte aggregation and sequestration after high molecular weight dextran infusion in dogs. *Acta Chir Scand* 133:429, 1967.

16. Bull J P, Ricketts C R, Squire J R, D'A Maycock W, Spooner S J L, Mollison P L, Patterson J C S — Dextran as a plasma substitute. *Lancet* I, 134, 1949.
17. Campbell D H e col — The preparation and properties of a modified gelatin (oxipolygelatin) as an oncotic substitute for serum albumine. *Tex Rep Biol Med* 9:235, 1951.
18. Carbone J K, Furth F W, Scott R, Crosby W H — A hemostatic defect associated with dextran infusion. *Proc Soc Exp Biol* 85:101, 1954.
19. Cargill W H, Brunner H D — Metabolism of C14 labeled dextran in the mouse. *J Pharmacol Exp Ther* 103:339, 1951.
20. Caporale A, Castello C — Trattamento del traumatizzato grave a terapia per e post-operatoria con um nuovo sostituto del plasma. *Miner Anest* 29:408, 1963.
21. Cavazza F, Catanzariti G — Ricerche clinico sperimentali su un nuovo sostituto del plasma. *Miner Anest* 29:402, 1963.
22. Dahm H, Muschawek — Citado por Urso L, e Breschi, F. (68)
23. Davies S W L, Riacketts C R e Willians B N — Plasma volume expansion by rapid infusion of a low molecular weight dextran. *Brit J Pharmacol*. 21:220, 1963.
24. Dillon J H, Lynch L Jr, Myers R, Butcher H R Jr — The treatment of hemorrhagic shock. *Surg Gyn Obst*. 122:976, 1966.
25. Falk V, Forkman B, Arfors K E — The permeability of the placenta do dextran. *Act Obstet Gynec Scand* 46:414, 1967.
26. Gellin L E e Ingelmann B — Aheomacrodex a new dextran solution for rheological treatment of impaired capillary flow. *Acta Cir Scand* 122:294, 1961.
27. Goldenberg M, Crane R D, Popper H — Effect of intravenous administration of dextran, a macromoleculular carbohydrate, in animals. *Amer J Clin Path*. 17:939, 1947.
28. Gollub S, Vanichanan G, Schaefer C e Schechter D F — A study of safer plasma substitutes. *Surg Gyn Obst* 128:1235, 1969.
29. Gonçalves B — Problemas para a anestesia na obstrução intestinal. *Rev Bras Anest* 17:391, 1967.
30. Gonçalves B — Homeostasia circulatória com substituto plasmático em pacientes com bloqueio simpático. Simpósio sobre substituto de Plasma — Rio de Janeiro, 1967.
31. Gonçalves, B — Aplicacion de Hemaccel en anestesia y cirurgia. *Rev Mex Anest* 18:215, 1969.
32. Gonçalves B, Santos C B, Spiegel P — Problemas relacionados as transfusões de sangue. *Rev Bras Anest* 21:86, 1971.
33. Gray I, Highland G P — Metabolism of plasma expanders studied with carbon 14 labeled dextran. *Amer J Physiol* 174:462, 1953.
34. Gruber U F — Blood replacement springer. Verlag Berlin, New York, 1969.
35. Guerrini O, Serio G — Primi risultati sull'impiego clinico di un nuovo sostituto plasmático. *Miner Anest* 29:377, 1963.
36. Halmagyi M — Reposição volêmica em emergência. *Rev Bras Anest* 19:609, 1969.
37. Hueper W C — Experimental carcinogenic studies on macromecular chemicals. *Lancet* 10:8, 1957.
38. Hunt T K, Reeve T S — Experimental arterial thrombus prevention and venal function in sheep alter infusion with low molecular weight dextran and dextran 70.000. *Ann Surg* 166:51, 1967.
39. Jenkins L B, Kredel F E, Mc Cord W M — Evaluation of polyvinyl pyrrolidone as a plasma expander. *Arch Surg* 72:612, 1956.
40. Junqueira P C — Terapêutica Transfusional — in Ferreira, Barbosa, Amancio Controle clínico do paciente cirúrgico. Liv Atheneu, Rio de Janeiro, 1969.
41. Klimm A — Presently useful plasma volume expanders. *Anesthesiology* 27: 417, 1966.

42. Lampe W T — Interstitial nephritis. *Angiology* 16:281, 1965.
43. Laurell A — Influence of dextran on the conversion of fibrinogen to florin. *Scand J Clin Lab Invest* 3:262, 1951.
44. Meiselman H J, Merrill E W, Salzman E W, Gilliland E R, Pelletur G A — Effect of dextran on rheology of human blood: low, shear viscometry. *J Applied Physiol* 22:840, 1964.
45. Metcalf W, Papadopoulos A, Tufaro R e Barth A — A clinical physiologic study of hidroxyethyl starch. *Surg Gyn Obst* 131:255, 1970.
46. Moore F D — *Metabolic Care os the surgical patient*. Saunders Co. Philadelphia, 1961.
47. Mulder F G, Mazziei E A, Mac Alpin R N, Ball — Valve replacement for aortic valvular disease. A follow up evaluation. *J Thorac Cardiovas. Sur.* 56:76, 1966.
48. Napolitano A, Morabito A — Studio clinico sulla possibilità di indurre modi polimerizzati di gelatina. *Miner Anest* 29:372, 1963.
di polimerizzati di gelatina. *Minerva Anestesiologica* 29:372, 1963.
49. Nenci G C, Miglierini E — Ricerche clinico-sperimentali su di un nuovo plasma expander. *Miner Anest* 29:387, 1963.
50. Nilsson I M, Eiken O — Further studies on the effect of dextran of various molecular weight on the coagulation mechanism. *Thromb Diath Haemorrh* 11:38, 1964.
51. Pattono R, Marchiaro G — Nostre esperienze con un nuovo plasma expander. *Miner Anest* 29:349, 1963.
52. Piccino F, Stario G — Assenza di movimento anticorpale (anti-corpi deiranti il complemento) in soggetti sottoposti a singole o ripetute somministrazioni per via endovenosa di soluzioni colloidali di polimerizzati di gelatina sciza. *Miner Anest* 29:349, 1963.
53. Pflüger H — Função renal, reação volêmica sanguínea e alteração da hemostase após infusão de substitutos de plasma a base de gelatina. *Rev Bras Anest* 19:260, 1969.
54. Ravin H A, Seligmann and Fine J — Polyvinylpirrolidone as a plasma expander. *New Engl. J Med* 247:921, 1952.
55. Redeker A G, Hopkins C E, Jackson B and Peck — A controlled study of the safety of pooled plasma stored in the liquid state at 30 — 32°C for six month. *Transfusion* 8:60, 1968.
56. Reinhold J G, von Frutag Drabbe C A J, Newton M, Thomas J — Effects of dextran and of polyvinylpyrrolidone administration of liver function in man. *Arch Surg* 65:706, 1952.
57. Roche P Jr, Dodelin R A, Blom W — Effect of dextran on blood typing and cross matching. *Blood.* 7:373, 1952.
58. Rosenfeld E L, Lusomskaya L S — The hydrolysis of 1:6 bonds of dextran by animal tissues. *Chem Abstr* 50:16906, 1956.
59. Rosenfeld E L, Saienko Ass — Metabolism in vivo of clinical dextran. *Clin & Acta* 10:223, 1964.
60. Rubinson R M, Holland R, Schimidt P J, Morrow A G — Serum hepatitis after open heart operations. *J Thorac-cardiovas. Sur* 50:575, 1965.
61. Santos C B — Síndromes de coagulação intravascular disseminada. *Rev Bras Anest* 20:543, 1970.
62. Schmidt Tomé J, Mager A, Schoene H H — Zur Chemie aines neuen plasmaexpander. *Arzneif Forsch (Drug Res)* 112:378, 1962.
63. Schwartzkopff W — Características bioquímicas e farmacológicas do substituto do plasma Haemacel. Simpósio sobre substitutos de Plasma. Rio de Janeiro, 1967.
64. Schwartzkopff W -- Estudios clinicos y experimentales sobre substitutos del plasma. *Rev Mex Anest* 18:133, 1969. (num esp.).
65. Seveso M — Su di un nuovo sostituto del plasma. *Minerva Anestesiologica*, 29:398, 1963.

66. Stern K -- Effect of polyvinylpyrrolidone on reticuloendotelial storage. *Proc Soc Exp Biol* 79:618, 1952.
67. Takayama T — Glyco-algin as transfusion solutios. *Biol Haem* 7:287, 1958.
68. Thompson W L, Fukushima T, Rutherford R B, Walts R B — Intravascular persistense, tissue storage and excretion of hydroxyethyl starch. *Surg Gyn Obst* 131:965, 1970.
69. Tourtellote D, Williams N E -- Recent advances in gelatin and glue research. Pergamon Press. Londres, 1957.
70. Urso L, Breschi F — I sostituti del plasma in chirurgia. *Sperimentazione e rilievi clinici a proposito di un nuovo plasma expander*. *Miner Anest* 29:352, 1963.
71. Varella A — Primeiras observações com Haemaccel no choque hemorrágico. *Simpósio sobre substitutos de plasma, Rio de Janeiro, 1967*.
72. Vickery A L -- The fate of dextran in tissues of the acutel wounded, a study of the histologic localization of dextran in tissues of Korean battle casualties. *Amer J Path* 32:161, 1956.
73. Visentini P A, Paladini E, Picchi A — Sull'azio ne di un nuovo sostituto del plasma nello shock sperimentale da ustione. *Miner Anest* 29:347, 1963.
74. Vogel J M, Vogel P — Transfusion of blood components. *Anesthesiology*. 27:364, 1966.
75. Wells R E — Mechanism of action of dextran. *J Clin Invest* 44:1109, 1965.



A Biblioteca da Cátedra de Anestesiologia da Universidade de Caracas está interessada em adquirir a coleção da revista "Minerva Anestesiológica", ano de 1963. Qualquer leitor que disponha desta coleção e possa vendê-la queira se comunicar com a bibliotecária da referida cátedra Sra. Dolly S. de Nesi no seguinte endereço:

Cátedra de Anestesiologia do Hospital Universitário de Caracas — Caracas, 105 — Venezuela.