

Curva de Dissociação da Oxihemoglobina e 2,3 DPG em Sangue Estocado ‡

Pedro Nango Dobashi ¶, Osvaldo Shigueomi Beppu §, Manuel Lopes dos Santos § & Octávio Ribeiro Ratto §

Dobashi P N, Beppu O S, Santos M L, Ratto O R: Curva de dissociação da oxihemoglobina e 2,3 DPG em sangue estocado. Rev Bras Anest 30: 6: 431 - 435, 1980

Estudou-se o 2,3 DPG e P_{50} em sangue de 10 doadores voluntários, jovens, sadios, estocado por 168 horas.

Verificou-se que o 2,3 DPG, que no início, era de 9,96 μ moles/g Hb, diminuiu para 1,25 μ moles/g Hb após 168 horas. Esta diminuição foi gradativa no decorrer do tempo de estocagem.

O P_{50} variou de 2,65 kPa (20 mm Hg), logo após a estocagem, para 1,98 kPa (14,89 mm Hg), no final de 168 horas.

Os autores sugerem que o aumento da afinidade do oxigênio pela hemoglobina decorreu da diminuição do 2,3 DPG.

Unitermos: SANGUE: estocado, curva de dissociação da oxihemoglobina, TRANSPORTE DE OXIGÊNIO: 2,3 DPG, P_{50} .

FAZENDO-SE um gráfico com as variáveis: PO_2 na abcissa e percentagem de saturação da hemoglobina com o oxigênio na ordenada, obtém-se uma curva de aspecto sigmoide, denominada Curva de Dissociação da oxihemoglobina, descrita por Bancroft e Camis⁵ em 1909.

Vários fatores interferem na afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, produzindo modificações na posição da curva. Quando a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio aumenta, a curva desloca-se para a esquerda; inversamente, quando a afinidade diminui, a curva desloca-se para a direita^{18, 36, 47}. A posição de equilíbrio da curva pode ser definida pela P_{50} (pressão parcial de oxigênio na qual, à temperatura de 37°C e pH de 7,40, 50% da hemoglobina está saturada de oxigênio)^{2,44, 47}. Um aumento da P_{50} significa desvio da curva para a direita e, diminuição da P_{50} , desvio da curva para a esquerda.

Acreditava-se que a posição da curva de dissociação da oxihemoglobina no adulto era um parâmetro fixo, somente influenciado por acentuadas alterações no pH ou na temperatura³⁶. Recentemente porém, demonstrou-se que uma substância intra-eritrocitária, o 2,3 difosfoglicerato (2,3 DPG), exerce grande influência na afinidade da hemoglobina pelo oxigênio^{7, 15}.

O 2,3 DPG, por existir em maior concentração, aproximadamente 75% do total de fosfato orgânico da hemácia, é o mais importante no que se relaciona a seu efeito sobre a curva de dissociação oxigênio-hemoglobina^{5,8}

Os mecanismos pelos quais o 2,3 DPG reduz a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, são dois:

1.º) o 2,3 DPG liga-se preferencialmente à desoxihemoglobina e altera o equilíbrio entre o oxigênio e a hemoglobina¹². Os locais de união do 2,3 DPG, não estão completamente elucidados, mas as evidências demonstram que isto ocorre entre as duas cadeias β , dentro da cavidade central da hemoglobina¹³. A cavidade central da desoxihemoglobina pode ligar uma molécula de 2,3 DPG a uma molécula da hemoglobina⁴⁷. A oxigenação altera a estrutura quaternária da hemoglobina, diminuindo a cavidade central e dificultando a ligação do 2,3 DPG com a oxihemoglobina^{8, 38}.

2.º) o aumento do 2,3 DPG eritrocitário, de acordo com o equilíbrio de Gibbs-Donnan, reduz o pH intrahemático⁶; a redução do pH diminui a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, através do efeito Bohr.

Duhn e Gerlach²³ demonstraram que ambos os mecanismos se aplicam ao eritrócito intacto e que, em concentrações normais de 2,3 DPG, predomina o segundo mecanismo.

Os mecanismos pelos quais se processam a síntese e a degradação do 2,3 DPG nas hemácias, foram elucidados por Rapoport e Luebering⁴⁰. Estes mecanismos, intimamente associados com a glicólise, têm sido referidos como curto-circuito do ácido fosfoglicérico ou via de Rapoport-Luebering.

Vários mecanismos estão implicados na regulação dos níveis de 2,3 difosfoglicerato: níveis de 2,3 DPG inibindo a 2,3 DPG mutase⁹, a hipoxemia³⁵, alteração do equilíbrio ácido básico do sangue³³ níveis de fosfato inorgânico⁴² são alguns destes mecanismos.

‡ Trabalho realizado na Disciplina de Pneumologia do Departamento de Medicina da Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP

¶ Professor Auxiliar de Ensino, Responsável pela Disciplina de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul

§ Professor Assistente da Disciplina de Pneumologia. Bolsista do CNPq

§ Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia. Bolsista do CNPq

§ Professor Titular. Chefe da Disciplina de Pneumologia Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Pneumologia da Escola Paulista de Medicina

Correspondência para Manoel Lopes dos Santos
Rua Napoleão Barros, 781 sala 243 - 04.024 São Paulo - SP

Recebido em 15 de setembro de 1980

Aceito para publicação em 30 de setembro de 1980

© 1980, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Muitas pesquisas têm sido realizadas no sentido de se entender e catalogar as complicações com as transfusões de sangue^{32, 25, 30, 34, 16, 17}.

Entretanto, são raros os trabalhos relacionados ao estudo de capacidade do transporte de oxigênio pelo sangue estocado.

Considerando-se que no Brasil o anticoagulante de maior uso na estocagem de sangue é o ácido cítrico dextrose (ACD), propusemo-nos a estudar as alterações do transporte de oxigênio, no sangue estocado com ACD, durante 7 dias.

METODOLOGIA

A experiência foi realizada mediante a sangria de 10 soldados voluntários, com 18 anos de idade, sadios e não doadores habituais de sangue.

Foi colhido sangue da veia cefálica, de maneira asséptica, sendo 20 ml em seringa heparinizada e 200 ml em frasco a vácuo, contendo 60 ml de ACD (ácido cítrico citrato sódico, dextrose e água destilada).

As amostras foram conservadas em gelo, até o transporte para o laboratório de Pneumologia da Escola Paulista de Medicina, e ali mantidas a 4°C.

O 2,3 DPG foi determinado nas dez amostras de sangue colhidas com ACD: no início da estocagem (zero hora), e 24, 96 e 168 horas após a estocagem, usando-se o método colorimétrico enzimático, com os reagentes da "Sigma Chemical Company", determinando a absorvência com filtro 660 nm (nanômetro) no aparelho Spenc-tronic 20 da Baush & Lomb, seguindo-se as instruções do "Sigma Technical Bulletin"⁴⁵.

Os valores encontrados, expressos em μ moles/ml de sangue, foram calculados para μ moles/g Hb, nas amostras de sangue conservado em solução ACD.

A hemoglobina foi determinada nas amostras de sangue conservado em ACD, por método espectofotométrico. Usou-se o aparelho Co-Oximeter da "Instrumentations Laboratories", modelo 182²⁸.

Determinou-se a P_{50} nas dez amostras de sangue colhidas em frascos com solução de ACD, nos períodos: no início da estocagem (zero hora) e 24, 96 e 168 horas após a estocagem, pela modificação da técnica do equilíbrio "in vitro", descrita por Edwards e Martin²⁴.

As amostras de sangue foram expostas a gases umidificados com diferentes concentrações de oxigênio (4,6% \pm 0,2 e 2,9% \pm 0,2), concentração de gás carbônico 6,2%, complementado com nitrogênio. Utilizou-se o tonômetro modelo 237 da "Instrumentations Laboratories".

Determinou-se a saturação do oxigênio por método espectofotométrico, pelo aparelho Co-oximeter, modelo 182, da "Instrumentations Laboratories", que dá uma precisão de $\pm 1\%$ ³⁰.

As determinações das pressões parciais de oxigênio e gás carbônico e do pH, foram realizadas no analisador de gases e pH da "Instrumentations Laboratories", modelo 313, usando-se para determinação da PO_2 , microeletrodo tipo Clark, que apresenta uma precisão da ordem de $\pm 0,13$ kPa ($\pm 1,0$ mm Hg) para variações de 0 a 26,6 kPa (0 a 200 mm Hg)²⁹. O valor da PCO_2 serviu para controle do equilíbrio do gás tonometrado.

Com os valores da PO_2 nas abcissas e da saturação nas ordenadas, construiu-se a Curva de dissociação da oxihemoglobina, determinando-se a P_{50} através da curva^{22, 24, 32, 43}, e corrigindo para pH 7,40^{4, 43}.

RESULTADOS

Os resultados bem como o estudo estatístico acham-se inseridos nas Tabelas I e II.

DISCUSSÃO

A captação do oxigênio pelos capilares pulmonares e a liberação do mesmo aos tecidos, é conseguida graças à característica peculiar da hemoglobina em se ligar ao oxigênio.

A função primordial da hemoglobina, ou seja, a maior ou menor afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, foi estudada em nosso material, determinando-se a P_{50} .

Demonstrou-se que o 2,3 difosfoglicerato exerce uma grande influência na regulação da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio.

Rapoport e Luebering, elucidaram os processos de síntese e de gradação do 2,3 DPG, através da glicólise anaeróbica, denominando-os de curto-circuito do ácido fosfoglicérico ou via de Rapoport e Luebering.

Os resultados obtidos em nossa experiência, demonstraram queda progressiva e significativa do 2,3 DPG, atingindo valores mínimos após 168 horas de estocagem (Tabela I). Em comparação com os dados da literatura^{11, 12, 14, 21, 46, 50}, a queda do 2,3 DPG após estocagem com solução de ACD, foi quantitativamente mais intensa no nosso material.

Vários fatores concorrem para a queda de 2,3 DPG. Parece-nos que o fator mais importante seria decorrente dos baixos níveis do pH, que inibiriam e/ou destruiriam o 2,3 DPG.

Quando a acidose dura mais de algumas horas, a quantidade de 2,3 DPG nas hemácias diminui, inibindo a atividade da fosfofrutoquinase^{3, 11, 21, 39, 41, 44, 48}. Corroboram este argumento experiências realizadas por vários autores. Asakuta e col⁶ encontraram queda acentuada do 2,3 DPG ao incubar o sangue com pH 6,6. Bensinger e col¹¹ demonstraram a possibilidade de se manter os níveis de 2,3 DPG, estabilizando-se o pH e absorvendo-se o gás carbônico no sangue estocado. Dawson e col²¹ registraram que o simples aumento do pH da solução de ACD de 5,0 para 5,5, pela diminuição da concentração de ácido cítrico, mantém o teor de 2,3 DPG em níveis praticamente normais, durante uma semana de estocagem.

Outros fatores como alteração da concentração da glicose e do fósforo inorgânico, e distúrbio no metabolismo das hemácias, por diminuição das substâncias catalizadoras, também influem na baixa concentração do 2,3 DPG^{1, 12, 19, 30, 31, 37, 46, 48}.

O 2,3 DPG aumenta no sangue estocado com a adição de substâncias catalizadoras, com adenina, inosina, fosfatos inorgânicos e piruvatos, em relação ao sangue estocado sem essas substâncias.

Wood e col⁵⁰, demonstraram que a agitação periódica dos frascos com sangue estocado com diferentes anti-

TABELA I -- Valores do 2,3 Difosfoglicerato em μ moles/g Hb, no sangue estocado com solução de ACD, em relação ao tempo de estocagem em horas.

FRASCOS	TEMPO DE ESTOCAGEM EM HORAS			
	ZERO	24	96	168
01	8,26	5,40	4,87	0,97
02	8,20	11,70	4,68	1,06
03	14,50	10,06	4,68	2,17
04	17,11	7,45	5,85	1,06
05	11,07	5,54	7,02	0,97
06	10,70	11,17	4,68	1,06
07	7,02	6,26	4,97	2,34
08	8,02	7,02	7,27	1,17
09	6,24	6,93	5,08	0,78
10	8,50	5,40	1,17	0,90
X	9,96	7,69*	5,03*	1,25*

Análise de variância, completamente pelo Teste de Dunnett. Valor crítico = 2,0923

X 24 hs - X CONTROLE = - 2,2690*

X 96 hs - X CONTROLE = - 4,9350*

X 168 hs - X CONTROLE = - 8,7140*

Conclusão: A média do grupo controle é significativamente maior do que a média dos outros grupos.

* Estatisticamente significante

coagulantes, promove maior concentração de 2,3 DPG, em relação aos frascos que não foram agitados. Esse fato ocorre devido a diferentes concentrações dos produtos do metabolismo das hemácias, da glicose e dos fosfatos, nos diferentes níveis do sangue, quando deixado em repouso.

As alterações na afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, puderam ser estudadas indiretamente através da determinação da P_{50} . Seus valores decresceram acentuada e progressivamente, até um mínimo de 1,7 kPa (13,0 mm Hg), após 96 horas de estocagem, com discreta elevação após 168 horas (Tabela II). Os valores por nós determinados são semelhantes, embora quantitativamente inferiores aos da literatura^{14, 21, 26, 49}. Analisando assim a queda da P_{50} , sabemos que a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio aumentou, fato que pode ser explicado pela acentuada diminuição do 2,3 DPG no sangue estocado, conforme trabalhos de Benesch & Benesch⁹, Chanutin & Curnish¹⁵, demonstrando que o 2,3 DPG exerce profun-

das alterações na afinidade da hemoglobina pelo oxigênio. O relativo aumento da P_{50} , após 168 horas de estocagem, em relação à amostra de 96 horas, apesar da baixa concentração do 2,3 DPG, seria decorrente de outros fatores, como presença de íons inorgânicos¹⁰.

A influência do cloreto de sódio sobre a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, já era conhecida desde 1909¹⁰. Benesch e col¹⁰, demonstraram que a P_{50} aumenta com a elevação da concentração de cloreto de sódio, principalmente na ausência da 2,3 DPG.

O sangue estocado com solução de ACD apresenta, no 7.º dia de estocagem, elevadas concentrações de cloreto de sódio, quando comparado com o sangue normal^{13, 27}.

O discreto aumento da P_{50} após 168 horas de estocagem, quando comparado com os valores do período 96 horas, seria decorrente da presença de íons inorgânicos, na vigência de concentração extremamente baixa de 2,3 DPG.

TABELA II – Valores da P₅₀ em kPa e em mm Hg. No sangue estocado em solução de ACD, em relação ao tempo de estocagem em horas

FRASCOS	TEMPO DE ESTOCAGEM EM HORAS			
	ZERO kPa (mm Hg)	24 kPa (mm Hg)	96 kPa (mm Hg)	168 kPa (mm Hg)
01	2,66 (20,0)	2,19 (16,5)	1,66 (12,5)	1,83 (13,8)
02	2,59 (19,5)	2,48 (18,7)	1,99 (15,0)	2,00 (15,1)
03	2,66 (20,0)	2,66 (20,0)	1,99 (15,0)	2,26 (17,0)
04	2,92 (22,0)	2,26 (17,0)	1,66 (12,5)	1,99 (15,0)
05	2,79 (21,0)	2,39 (18,0)	1,33 (10,0)	1,72 (13,0)
06	2,76 (20,8)	2,46 (18,5)	1,92 (14,5)	1,99 (15,0)
07	2,52 (19,0)	2,32 (17,5)	1,52 (11,5)	1,59 (12,0)
08	2,63 (19,8)	2,32 (17,5)	1,52 (11,5)	2,46 (18,5)
09	2,59 (18,5)	2,59 (19,5)	1,72 (13,0)	1,93 (14,5)
10	2,46 (18,5)	2,46 (18,5)	1,92 (14,5)	1,99 (15,0)
X	2,65 (20,1)	2,41 (18,18)*	1,72 (13,00)*	1,98 (14,89)*

Análise de variância, complementada pelo Teste de Dunnett. Valor crítico = 1,3076

X 24 hs – X CONTROLE = – 1,8400*

X 96 hs – X CONTROLE = – 7,0100*

X 168 hs – X CONTROLE = – 5,1200*

Teste “t” de Student para comparar as médias das variações entre os grupos 168 horas e 96 horas.

t calculado: 2,94*

t crítico: t (9 gl. 0,01) = 1,83

* Estatisticamente significante

Dobashi P N , Beppu O S , Santos M L , Ratto O R – Oxygen dissociation curve and 2,3 DPG in stored blood. Rev Bras Anest 30: 6: 431 - 435, 1980

This study was designed to investigate the levels of 2,3 DPG and P₅₀ in the stored blood (168 h) of ten young volunteers. 2,3 DPG concentrations decreased from 9,96 μ moles/g Hb to 1,25 μ moles/g Hb at 168 hours of storage.

This decreased was gradual as the time passed P₅₀ varied from 2,65 kPa (20 mm Hg) to 1,98 kPa (14,89 mm Hg) at the end of 168 hours.

The authors suggest that the oxygen affinity for hemoglobin was changed by the decreased of 2,3 DPG.

Key - Words: BLOOD: stored, oxygen dissociation curve, OXYGEN TRANSPORT: 2,3 DPG, P₅₀.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Akerblom O , Verdier C H , Garby and Hogman C – Restoration of defective oxygen transport function of stored red blood cells by addition of inosine. Scand J Clin Invest, 21: 245 - 248, 1968.
2. Alves Jr A R – Contribuição ao estudo do transporte, oferta e liberação de oxigênio para os tecidos. Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, para concorrer ao cargo de Professor Titular do Depto. VIII Cardio-Angio-Pneumologia, 1973.
3. Asakuta T , Sato Y , Minakami S , Yoshikawa H – pH dependency of 2,3 DPG content in red blood cells. Clin Chim Acta, 14: 840 - 841, 1966.

4. Astrup P , Engel K , Severinghaus J W , Munson E – The influence of temperature and pH on the dissociation curve of oxyhemoglobin of human blood. *Scand J Clin Lab Invest*, 17: 515 - 523, 1965.
5. Barcroft J , Camis M – The dissociation curve of blood. *J Physiol. (London)*, 39: 123.
6. Battaglia F C , Mc Gauhey H , Makowski E L , Meschia G – Post natal changes in oxygen affinity of sheep red cells: a dual role of diphosphoglyceric acid. *Am J Phys*, 219: 217 - 221, 1970.
7. Benesch R , Benesch R E – The effect of organic phosphates from the human erythrocyte on the allosteric properties of hemoglobin. *Biochem Biophysics Res Commun*, 26: 162 - 167, 1967.
8. Benesch R , Benesch R E , Yu C I – Reciprocal binding of oxygen and diphosphoglycerate by human hemoglobin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 59: 526 - 532, 1968.
9. Benesch R , Benesch R E – Intracellular organic phosphates as regulator of oxygen release by hemoglobin. *Nature*, 221: 618 - 622, 1969.
10. Benesch R , Benesch R E , Yu C I – The oxygenation of hemoglobin in the presence of 2,3 diphosphoglycerate. Effect of temperature, pH, ionic strength and hemoglobin concentration. *Biochemistry*, 8: 2567 - 2571, 1969.
11. Bensinger T A , Chillar R K , Beutler E – Prolonged maintenance of 2,3 DPG in liquid blood storage: use of an internal CO₂ Trap to Stabilize pH. *Lab Clin Med* 89: 498 - 503, 1977.
12. Beutler E , Meul A , Wood L A – Depletion and regeneration of 2,3 diphosphoglyceric acid in stored red blood cells. *Transfusion*, 9: 109 - 115, 1969.
13. Bunker J P – Metabolic effects of blood transfusion. *Anesthesiology* 27: 446 - 455, 1966.
14. Bunn H F , May M H , Kocholaty W F , Shields C E – Hemoglobin function in stored blood. *J Clin Invest* 48: 311 - 321, 1969.
15. Chanutim A , Curnish R R – Effect of organic and inorganic phosphates on the oxygen equilibrium of human erythrocytes. *Arch Biochem. Biophysics* 121: 96 - 102, 1967.
16. Collins J A – Problems associated with the massive transfusion of stored blood. *Surgery* 75: 274 - 295, 1974.
17. Collins J A , Simmons R L , James P M , Bredenberg C E , Anderson R W , Heisterkamp C A – Acid-base status of seriously wounded combat casualties: II Resuscitation with stored blood. *Annals of Surgery* 173: 6 - 18, 1971.
18. Comroe J H – *Fisiologia da Respiração*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan - 2.^a edição, 1977.
19. Dawson R B – Blood storage XXIII: 2,3 DPG maintenance for six weeks in CPD - Adenine, Inosine Preservative with and without methylene blue. *Transfusion*, 17: 238 - 254, 1977.
20. Dawson Jr R B , Edinger M C , Ellis T J – Hemoglobin function in stored blood. IV Red cell adenosine triphosphate and 2,3 diphosphoglycerate in acid-citrate-dextrose and citrate-phosphate dextrose with adenine and inosine. *J Lab Clin Md* 77: 46 - 53, 1971.
21. Dawson Jr R B , Kocholaty W F , Gray J L – Hemoglobin function and 2,3 DPG level of blood stored at 4.° C in ACD and CPD; pH effect. *Transfusion* 10: 299 - 304, 1970.
22. Duc G , Engel K – A method for determination of oxyhemoglobin dissociation curve at constant temperature, pH and PCO₂. *Respiration Physiology* 8: 118 - 126, 1969.
23. Duhn J , Gerlach E – On the mechanisms of the hypoxia-induced increase of 2,3 diphosphoglycerate in erythrocytes. *Pflugers Arc* 326: 254 - 269, 1971.
24. Edwards M J , Martin R J – Mixing technique for the oxygen-hemoglobin equilibrium and Bohr effect. *J Appl physiol* 21: 1898 - 1902, 1966.
25. Ferreira H C – *Progressos da hemoterapia*. Ars Curandi, Edição especial. Médica Editora, 1976.
26. Gullbring B , Strom G – Changes in oxygen carrying, function of human hemoglobin during storage in cold acid-citrate-dextrose solution. *Acta Medica scandi* 155: 413 - 430, 1956.
27. Huestis D W , Bove J R , Bush S – *Practical blood transfusion*. Little, Brown and Company, Boston, 1.^o ed, 1969.
28. Instruction IL 182: Co-oximeter, Operator's Manual, Lexington, 1972.
29. Instruction IL 313: Digital pH blood gas analyser. Operator's Manual 3.^a ed Lexington, 1973.
30. Jardim J R B – *Função e estrutura pulmonar após transfusão com sangue estocado*. Estudo experimental em cães. Tese apresentada à Escola Paulista de Medicina, para obtenção do título de Doutor em Medicina, Curso de pós-graduação em Pneumologia, São Paulo, 1977.
31. Lichtman M A , Miller D R – Erythrocyte glycolysis, 2,3 diphosphoglycerate concentration in uremic subjects: relationship to extracellular phosphate concentration. *J Lab Clin Med* 76: 267 - 279, 1970.
32. Mc Conn R – The oxihemoglobin dissociation curve in acute disease. *Surgical Clinics of North America* 55: 627 - 658, 1975.
33. Minakami S , Ysohikawa H – Studies on erythrocyte glycolysis. III The effects of active cation transport, pH and inorganic phosphate concentration on erythrocyte glycolysis. *J Biochem. Tokio* 59: 145 - 150, 1966.
34. Mollison P L – *Blood transfusion in Clinical Medicine*: Oxford Blackwell - 5.^a ed, 1972.
35. Oski F A , Delivoria-Papadopoulos M – The red cell, 2,3 DPG and tissue oxygen release. *J Pediat* 77: 941 - 956, 1970.
36. Oski F A , Gottlieb A J , Miller L – Influências de hereditariedade e da ambiência sobre a função do transporte de oxigênio das hemácias. *Ciência Médica da América do Norte* 727 - 739, março, 1970.
37. Oski F A , Travis S F , Miller L D , Delivoria-Papadopoulos M , Cannon E – The in vitro restoration of red cell 2,3 diphosphoglycerate levels in Banked blood. *Blood* 37: 52 - 58, 1971.
38. Perutz M F – Stereochemistry of cooperative effects in hemoglobin. *Nature* 228: 726 - 739, 1970.
39. Rapoport I , Berger H , Elsnor R , Rapoport S – pH dependent changes of 2,3 diphosphoglycerate in human red cells during transitional and steady states in vitro. *European. J Biochem* 73: 421 - 427, 1977.
40. Rapoport S , Luebering J – The formation of 2,3 diphosphoglycerate in rabbits erythrocytes: the existence of a diphosphoglycerate mutase. *J Bio Chem* 183: 507 - 521, 1950.
41. Rapoport S , Luebering J – Glycerate - 2,3 diphosphotase. *J Biol Chem* 189: 683 - 694, 1951.
42. Rose I A , Warms J V B – Control of glycolysis in the human red blood cell. *J Biol Chem* 241: 4848 - 4854, 1966.
43. Shafer A W , Tague L L , Welch M H , Guenter C A – 2,3 diphosphoglycerate in red cells stored in acid-citrate-dextrose and citrate-phosphate-dextrose: implications regarding delivery of oxygen. *J Lab Clin Med* 77: 430 - 437, 1971.
44. Shappell S D , Lefanf C J M – Adaptive, Genetic and Iatrogenic alterations of the oxyhemoglobin-dissociation curve. *Anesthesiology* 37: 127 - 139, 1972.
45. Sigma Technical Bulletin – The colorimetric enzymatic determination of 2,3 diphosphoglyceric acid in blood. N.º 665, janeiro, 1975.
46. Sugerman H J , Davidson D T , Vibul S , Delivoria-Papadopoulos M , Miller L D , Oski F A – The basis of defective oxygen delivery from stored blood. *Surg Gynecol Obst* 131: 733 - 740, 1970.
47. Thomas M H , Lefrak S S , Irwin S R , Fritts Jr H W , Caldwell P R B – The oxyhemoglobin dissociation curve in health and diseases. Role of 2,3 diphosphoglycerate. *Am J of Medicine* 57: 331 - 348, 1974.
48. Valeri C R – Oxygen transport and viability of preserved red blood cells. *J Med* 5: 278 - 291, 1974.
49. Valtis D J , Kennedy A C – Defective gas-transport function of stored red blood cells. *Lancet* 1: 119 - 125, 1954.
50. Wood L A , Beutler E – The effect of periodic mixing on the preservation of 2,3 diphosphoglycerate (2,3 DPG) levels in stored blood. *Blood* 42: 17 - 25, 1973.

HIPOTENSÃO CONTROLADA COM NITROGLICERINA EM NEUROCIRURGIA

Os autores relatam os resultados obtidos com a hipotensão induzida por nitroglicerina em 30 doentes com malformações vasculares e tumores vascularizados. Todos os doentes foram anestesiados com tiopental sódico, N₂O - O₂ - halotano e ventilação artificial PaCO₂ 3,16 - 4 kPa (28 - 30 mm Hg). Foram monitorizados a pressão intracraniana, a pressão arterial, o débito carotídeo e a frequência cardíaca. A hipotensão foi induzida pela infusão venosa rápida de nitroglicerina em solução aquosa a 0,068%

A dose total de nitroglicerina variou de 8,6 a 22 mg, em função do indivíduo e da duração da hipotensão. A pressão arterial baixou para 9,3- 5,3 kPa (70-40 mm Hg). A normalização da pressão arterial, após a suspensão da nitroglicerina, ocorreu após 1,5 a 2 min. O débito carotídeo variou em função da hipotensão arterial. A pressão intracraniana não se alterou durante a fase de hipotensão, não havendo referências quanto às variações da frequência cardíaca.

Os déficits neurológicos pós-operatórios foram pequenos e não relacionados com a intensidade e duração da hipotensão.

Os autores discutem as vantagens da nitroglicerina em relação ao nitroprusiato de sódio, relacionadas com ação seletiva nos vasos de capacitância. Dessa maneira existe redução da pressão de enchimento cardíaco, por vasodilatação e da resistência vascular periférica. Esses dois efeitos associados determinam hipotensão arterial. Os dois efeitos se traduzem por redução da demanda de oxigênio e do trabalho cardíaco, com equilíbrio entre a pressão de enchimento ventricular e a pressão de perfusão. O nitroprusiato de sódio atua principalmente sobre os vasos de resistência, o que se traduz por diminuição da pressão de perfusão. Outros efeitos favoráveis são a estabilidade da frequência e do débito cardíacos e do índice sistólico, ausência de ação sobre o sistema renina-hipertensina e de efeitos tóxicos do grupo ferrocianico.

(Urcioli R , Fuentes J M , Choucair Y - Controlled hypotension with nitroglycerin in neurosurgery. Neuroch 26: 59 - 66, 1980).

COMENTÁRIO: O uso da nitroglicerina é promissor em neurocirurgia, uma vez que, pela pesquisa, não ocorrem os efeitos indesejáveis encontrados com o nitroprusiato de sódio. São necessários novos estudos com essa droga, para se confirmarem essas primeiras impressões altamente favoráveis. (Cremonesi E)