

# 6

## **Fisiologia do Sangue.**



O sangue é o meio líquido que flui pelo sistema circulatório entre os diversos órgãos, transportando nutrientes, hormônios, eletrólitos, água, resíduos do metabolismo celular e diversas outras substâncias. A fisiologia do sangue estuda as suas múltiplas funções em interação com a nutrição dos demais tecidos do organismo.

O deslocamento do sangue no sistema circulatório depende da ação da bomba cardíaca e da condução pelas artérias, veias e capilares. O sangue circula no organismo humano, transportando oxigênio, dos pulmões para os tecidos, onde é liberado nos capilares. Ao retornar dos tecidos, o sangue conduz o dióxido de carbono e os demais resíduos do metabolismo celular, para eliminação através da respiração, do suor, da urina ou das fezes.

O sistema de defesa do organismo contra doenças e a invasão de germes patogênicos está concentrado no sangue. O equilíbrio e a distribuição de água, a regulação do pH através os sistemas tampões, o controle da coagulação e a regulação da temperatura correspondem a outras importantes funções desempenhadas pelo sangue.

As células do corpo humano, para funcionar adequadamente, precisam consumir oxigênio. As

moléculas de hemoglobina contidas nos glóbulos vermelhos do sangue, transportam o oxigênio aos tecidos, e, quando a sua oferta é reduzida, o funcionamento celular se deteriora, podendo mesmo cessar, determinando a morte.

O volume de sangue contido no sistema circulatório (coração, artérias, veias e capilares) constitui o volume sanguíneo total, também chamado volemia. Um adulto, dependendo do seu porte físico, pode ter de 4 a 8 litros de sangue no organismo. Em geral, a volemia tem relação com a idade e o peso dos indivíduos (Tabela 6.1). O adulto tem aproximadamente 60ml de sangue para cada quilograma de peso corporal. Os elementos celulares correspondem a aproximadamente 45% do volume de sangue, enquanto o plasma corresponde a 55%.

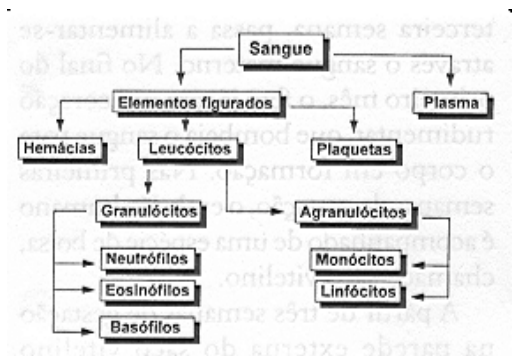


Fig. 6.1. Diagrama que mostra a composição do sangue. Lista os elementos celulares e o plasma sanguíneo.

Tabela 6.1. Volemia estimada.

Peso (Kg)	Volemia (ml/Kg)
Recém-nato - 10 Kg	85
11 - 20	80
21 - 30	75
31 - 40	65
> 40	60

O *sangue* é um tecido que contém uma *fase sólida*, que compreende os elementos celulares, e uma *fase líquida*, que corresponde ao plasma (Fig. 6.1).

Os elementos celulares do sangue são as *hemácias*, os *leucócitos* e as *plaquetas*.

As hemácias são as células encarregadas do transporte de oxigênio e gás carbônico do metabolismo celular; os

leucócitos constituem um exército de defesa do organismo contra a invasão por agentes estranhos e as plaquetas são fragmentos celulares, fundamentais aos processos de hemostasia e coagulação do sangue.

O plasma sanguíneo é constituído por *elementos sólidos* e *água*. Os elementos sólidos do plasma são, principalmente as proteínas, gorduras, hidratos de carbono, eletrólitos, sais orgânicos e minerais, e hormônios. O plasma é um líquido viscoso que contém 90% de água e 10% de sólidos, como proteínas, lipídeos, glicose, ácidos e sais, vitaminas, minerais,

hormônios e enzimas. Em cada litro de sangue existem 60 a 80 gramas

de proteína. A maior parte é constituída pela albumina; em menor proporção estão as globulinas, relacionadas à formação de anticorpos para a defesa do organismo e o fibrinogênio, uma proteína fundamental no processo de coagulação do sangue.

O organismo humano contém uma grande quantidade de água, capaz de migrar entre os diversos compartimentos, pelo fenômeno da osmose. A osmose é um processo físico que ocorre entre duas soluções separadas por

uma membrana permeável, em que a água atravessa a membrana para o lado que contém o maior número de solutos, para igualar a sua quantidade nos dois lados da membrana.

## **ORIGEM DAS CÉLULAS DO SANGUE**

No início da gravidez, o embrião retira os alimentos de que precisa das paredes do útero materno. À partir da terceira semana, passa a alimentar-se

---

através o sangue materno. No final do primeiro mês, o feto já tem um coração rudimentar, que bombeia o sangue para o corpo em formação. Nas primeiras semanas de gestação, o embrião humano é acompanhado de uma espécie de bolsa, chamada saco vitelino.

À partir de três semanas de gestação na parede externa do saco vitelino surgem pequenas massas celulares, que vão se transformando em agrupamentos sanguíneos, chamados ilhotas de Wolff. As paredes dos primeiros vasos sanguíneos são formadas pelas células que contornam as ilhotas e, aos poucos, o interior das ilhotas vai ficando vazio. As células mais internas das ilhotas transformam-se em glóbulos vermelhos primitivos.

No início do segundo mês, o sangue já tem glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas. Os vasos sanguíneos e glóbulos vermelhos se originam fora do organismo do embrião, ou seja, são de origem extra-embriônica.

Após o terceiro mês de vida fetal, a formação do sangue se processa no fígado e no baço. Esta fase é conhecida como fase hepática da fabricação do sangue fetal. Na metade do período da vida fetal, a medula óssea começa a produzir o sangue, processo que se continua durante toda a vida

extra-uterina.

Após o nascimento, a grande maioria das células do sangue é produzida pela medula óssea, o miolo gelatinoso que preenche o interior dos ossos longos e do esterno. Os tecidos linfoides, localizados no baço, timo, amígdalas, gânglios linfáticos e placas de Peyer no intestino, também colaboram nesta tarefa. A própria medula óssea contém tecido linfóide e, em situações especiais, encarrega-se sozinho da produção de todas as células do sangue. A medula óssea de praticamente todos os ossos produz eritrócitos até os cinco anos de idade. À partir daí, a medula dos ossos longos torna-se mais gordurosa, exceto o úmero e a tíbia, e deixam de produzir células após os vinte anos de idade. Acima dos vinte anos, a medula dos ossos membranosos, como as vértebras, as costelas, o esterno e a pelve são os grandes produtores dos eritrócitos.

A matriz celular, existente na medula óssea e nos tecidos linfoides é a *célula reticular primitiva*, que aparece nas primeiras fases de formação do embrião e funciona como uma fonte permanente de células sanguíneas. A célula reticular primitiva origina dois tipos distintos de células: as *células reticuloendoteliais*, que

---

desempenham funções protetoras, englobando partículas estranhas e os *hemocitoblastos*, que são as células produtoras de sangue e que dão origem às hemácias, alguns tipos de leucócitos e plaquetas.

O hemocitoblasto é uma célula volumosa que tem um núcleo ovoide. No interior da medula óssea os hemocitoblastos dividem-se e originam células menores, os proeritroblastos. Estas outras células também se dividem e originam os eritroblastos que sofrem diversas transformações até que, final-

mente, perdem o núcleo e se constituem nos eritrócitos. O processo de formação das hemácias é denominado *eritropoiese*.

Nas malhas do retículo da medula dos ossos também se desenvolvem os granulócitos que, como as hemácias, descendem da célula reticular primitiva. Origina-se inicialmente, um tipo celular chamado mieloblasto que, por sua vez se diferencia em promielócito, cujo citoplasma tem grânulos. Conforme a coloração dos grânulos seja violeta, azul ou vermelha, é que os promielócitos

se diferenciam nas células brancas neutrófilos, eosinófilos e basófilos.

Estes três tipos de leucócitos tem núcleos com dois ou mais lobos e, por essa razão, são chamados de polimorfonucleares. Eles tem granulações no interior do seu citoplasma e por isso são também chamados de granulócitos.

O tecido linfóide, que forma a estrutura básica do baço, do timo, dos gânglios linfáticos e de outros órgãos é o encarregado da produção dos outros dois tipos de leucócitos, os monócitos e os linfócitos. Estas células tem núcleo simples e não tem granulações no seu citoplasma.

Os leucócitos são as unidades móveis do sistema protetor do organismo. Após a sua formação,

os leucócitos são transportados pelo sangue, para as diferentes partes do organismo, onde poderão atuar, promovendo a defesa rápida contra qualquer agente invasor.

Os hemocitoblastos também formam os megacariócitos, que, como o nome indica, são células que apresentam núcleos caracteristicamente grandes. O citoplasma do megacariócito fragmenta-se em diversas porções, que ficam totalmente envolvidas por uma membrana. Quando o megacariócito se rompe, libera diversas plaquetas que são lançadas na circulação. As plaquetas, portanto, não são

---

células e sim, elementos celulares, porque são fragmentos de uma célula principal derivada da célula primitiva hemocitoblasto.

As células sanguíneas e as plaquetas tem origem comum nas células reticulares primitivas. A sua produção é contínua, durante toda a vida do indivíduo, e regulada por diversos fatores que, em condições normais, mantém a concentração adequada de cada tipo celular, no sentido de otimizar as funções do sangue. Cada elemento celular do sangue, hemácias, leucócitos e plaquetas desempenha funções específicas, relacionadas ao transporte de gases, aos mecanismos de defesa do organismo e ao sistema de homeostasia.

## **HEMÁCIAS**

A principal função das hemácias é transportar oxigênio dos pulmões para os tecidos e o dióxido de carbono, dos tecidos para os pulmões. O transporte do oxigênio é feito pela hemoglobina, através de ligações químicas. As hemácias contém a enzima *anidrase carbônica*, que acelera a reação da água com o dióxido de carbono, tornando possível a remoção de grandes quantidades de dióxido de carbono, para eliminação pelos pulmões. A hemoglobina funciona ainda como um sistema tampão

adicional, na manutenção do equilíbrio ácido-básico do organismo.

As *hemácias*, *glóbulos vermelhos* ou *eritrócitos*, são as células mais numerosas no sangue. Tem a forma de um disco bicôncavo, com um excesso de membrana, em relação ao conteúdo celular. A membrana em excesso permite à hemácia alterar a sua forma na passagem pelos capilares, sem sofrer distensão ou rotura. A forma bicôncava da hemácia favorece a existência de uma grande superfície de difusão, em relação ao seu tamanho e volume. A hemácia circular não tem núcleo, seu diâmetro médio é de aproximadamente 8 microns e a espessura é de 2 microns na periferia e cerca de 1 micron na sua porção central.

A quantidade de hemácias no sangue varia com o sexo. No homem adulto normal, sua concentração é de aproximadamente 5.200.000 por mililitro de sangue, enquanto na mulher normal é de 4.800.000.

A altitude em que a pessoa vive afeta o número de hemácias em circulação. As populações que vivem em grandes altitudes, onde a pressão parcial de oxigênio no ar é mais baixa, tem necessidade de uma maior quantidade de hemácias na circulação, para manter a oxigenação dos tecidos

adequada.

No recém-nascido, a contagem de hemácias revela quantidades superiores às do adulto. No decorrer das duas primeiras semanas de vida, a quantidade de hemácias se reduz e estabiliza, até atingir os níveis do adulto normal.

Aproximadamente 60% da célula da hemácia é constituída pela água e o restante pelos elementos sólidos. Da parte sólida, 90% é ocupada pela hemo-globina e o restante corresponde às proteínas, substâncias gordurosas, fosfatos, cloro e íons de sódio.

A quantidade de hemácias no sistema circulatório é controlada pelo orga-nismo, de tal forma que um certo número de eritrócitos está sempre disponível para o transporte de oxigênio aos tecidos. Qualquer condição que diminua a quantidade de oxigênio nos tecidos, tende a aumentar a produção de eritrócitos.

Quando a medula óssea produz hemácias muito rapidamente, várias células são liberadas no sangue antes de se tornarem eritrócitos maduros. Estas células mal desenvolvidas podem transportar o oxigênio com eficiência porém, são muito frágeis e o seu tempo de vida é menor.

A vida média das hemácias no orga-nismo é de 100 a 120 dias.

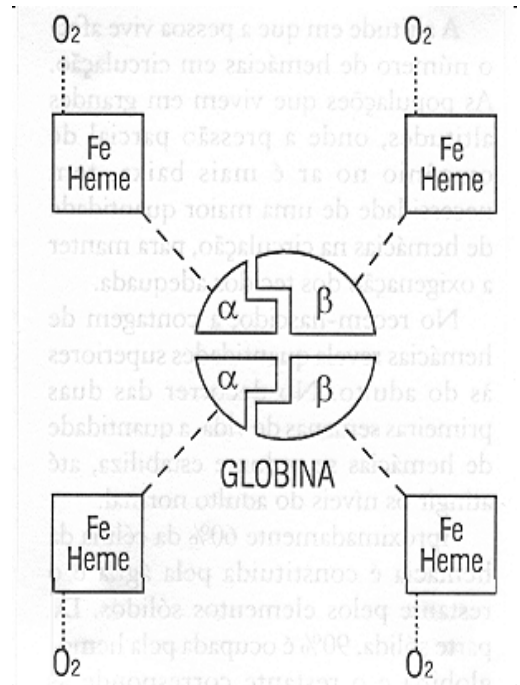


Fig. 6.2. Esquema da molécula da hemoglobina A que mostra os quatro grupos heme ligados às cadeias de polipeptídeos (alfa e beta) e a ligação do radical heme com as quatro moléculas de oxigênio.

Ao final desse período suas membranas tornam-se frágeis e elas são, na maioria, removidas da circulação pelo baço, enquanto a medula óssea forma novas hemácias, para serem lançadas na circulação. Este processo de formação de hemácias é contínuo.

A hipóxia renal estimula a liberação de um *fator eritropoiético* que modifica uma proteína do plasma, transformando-a em *eritropoietina* ou *hemo-poietina* que, por sua vez, estimula a produção de glóbulos vermelhos.

---

A medula óssea para elaborar novos glóbulos vermelhos aproveita restos de hemácias envelhecidas e destruídas. O ferro contido na hemoglobina é reaproveitado, para formar novas moléculas do pigmento. Células fagocitárias do baço, fígado, gânglios linfáticos e da própria medula encarregam-se de destruir os glóbulos vermelhos envelhecidos. À seguir, lançam na circulação o ferro que sobra, para que possa ser reaproveitado. A produção de hemácias exige a presença de cianocobalamina (vitamina B12) e um fator da mucosa do estômago, chamado de fator intrínseco, que se combina com a vitamina B12. O ácido fólico também participa do processo de formação e maturação das hemácias.

## HEMOGLOBINA

A hemoglobina é o principal componente da hemácia. Ela é formada no interior dos eritroblastos na medula óssea.

A hemoglobina é o pigmento responsável pelo transporte do oxigênio para os tecidos e confere à hemácia a sua coloração avermelhada. Quando a quantidade de hemoglobina combinada com o oxigênio é grande, o sangue toma a coloração vermelho viva, do sangue arterial. Quando a

combinação com o oxigênio existe em pequenas quantidades, a coloração do sangue é vermelho escuro, do sangue venoso.

A hemoglobina é formada pela união de radicais heme com uma proteína, chamada globina. Cada molécula de hemoglobina contém quatro moléculas do radical heme e dois pares de cadeias de polipeptídeos, estruturalmente formadas por diversos aminoácidos. A *hemoglobina A*, do adulto, é formada por um par de cadeias de polipeptídeos chamados *cadeias alfa* e um par de polipeptídeos chamados *cadeias beta*. O pigmento ou *radical heme* contém moléculas de ferro no estado ferroso e é o responsável pela cor vermelha da hemoglobina.(Fig. 6.2).

A cadeia alfa-globina é constituída por um grupo de 141 resíduos de amino-ácidos e tem o peso molecular de 15.750 Daltons. A cadeia beta é formada pela união de 146 resíduos de amino-ácidos e tem o peso molecular de 16.500 Daltons. A hemoglobina A resultante, tem um peso molecular aproximado de 64.725 Daltons.

A estrutura química da molécula da hemoglobina foi demonstrada por Perutz e Kendrew que, em 1962 receberam o prêmio Nobel de química, pelos seus trabalhos com aquele pigmento. A

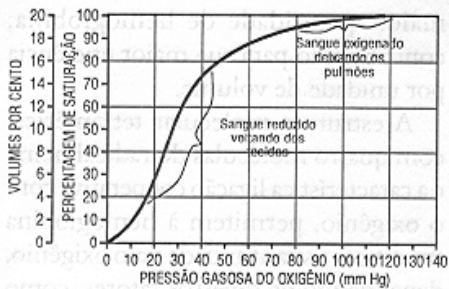


Fig. 6.3. Curva de dissociação da hemoglobina. Mostra a correlação da saturação de oxigênio com a pO<sub>2</sub> do sangue. Alterações da curva refletem modificações do sangue produzidas por diversos fatores, conforme explicação do texto.

configuração química da hemoglobina permite um aproveitamento excepcional; cada molécula pode transportar quatro moléculas de oxigênio. A combinação química do radical heme com a molécula de oxigênio é facilmente reversível, o que facilita a sua captação nos capilares pulmonares e a sua liberação nos capilares dos tecidos. A ligação do oxigênio à hemoglobina é do tipo *cooperativo*. Isto significa que a ligação de uma molécula de oxigênio ao grupo heme facilita a ligação da segunda molécula, que torna mais fácil a ligação com a terceira molécula e, mais fácil ainda, a ligação com a quarta e última molécula, numa espécie de reação cuja velocidade aumenta à medida em que vai sendo processada. A *oxihemoglobina* é a molécula da hemoglobina saturada com

quatro moléculas de oxigênio.

Durante as primeiras fases do desen-volvimento embrionário do ser huma-no, o sangue contém uma hemoglobina embrionária, chamada *hemoglobina E*, composta por duas cadeias de polipeptí-deos do tipo alfa e duas cadeias de tipo epsilon. Durante o estágio de vida fe-tal a hemoglobina embrionária é substituída pela hemoglobina fetal, deno-minada *hemoglobina F*. Este tipo de hemoglobina, tem enorme afinidade pelo oxigênio, e constitui uma adaptação fisiológica, com a finalidade de extrair mais oxigênio da circulação materna da placenta, que tem uma pO<sub>2</sub> relati-vamente baixo. A hemoglobina fetal é formada pelos quatro radicais heme ligados à duas cadeias de polipeptídeos alfa e duas cadeias do tipo gama. A hemoglobina F se mantém nas hemácias circulantes em grande quantidade, nos recém-natos e vai desaparecendo gradualmente nos primeiros meses de vida, para dar lugar à hemoglobina A, predomi-nante no sangue do indivíduo adulto.

A capacidade de oxigenação dos tecidos pelo sangue está relacionada ao número de glóbulos vermelhos circu-lantes e à quantidade de hemoglobina que contém. No adulto normal, cada 100 ml. de sangue contém

aproximadamente 15 gramas de hemoglobina.

A forma bicôncava dos glóbulos vermelhos é ideal para a absorção e liberação rápida de gases. A ausência de núcleo também favorece o transporte de oxigênio, porque a célula pode conter maior quantidade de hemoglobina, contribuindo para sua maior eficiência por unidade de volume.

A estrutura molecular tetramérica, com quatro moléculas do radical heme e a característica ligação cooperativa com o oxigênio, permitem à hemoglobina modificar a sua afinidade pelo oxigênio, dependendo de diversos fatores, como o número de moléculas de oxigênio já combinadas à sua própria molécula, a presença e quantidade de dióxido de carbono, o pH do sangue, a temperatura e a quantidade de fosfatos orgânicos presentes. Esses fatores constituem um importante mecanismo de controle, que permite à hemoglobina captar oxigênio em um instante e liberá-lo eficientemente no instante seguinte.

A afinidade pelo oxigênio e a capacidade de liberação daquele gás, são descritas por equações e curvas que representam a dissociação da hemoglobina. A curva de dissociação da hemoglobina representa a relação entre a pressão parcial de oxigênio no

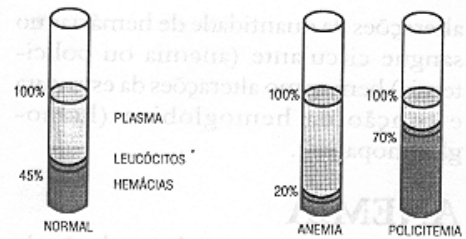


Fig. 6.4. Esquema dos tubos de hematócrito. Demonstra o resultado da centrifugação do sangue no tubo. As hemácias se depositam no fundo do tubo, pela sua maior densidade. Ilustra o aspecto do sangue normal, das anemias e das policitemias.

sangue e o percentual de saturação da hemo-globina. O sangue que deixa os pulmões tem uma  $pO_2$  de 100mmHg e, nessas condições, a hemoglobina está plenamente saturada. A curva de dissociação demonstra o percentual de saturação da hemoglobina correspondente a cada valor da  $pO_2$  do sangue, conforme demonstra o gráfico da figura 6.3.

A análise da curva de dissociação da hemoglobina e a influência de diversos fatores na sua configuração, facilitam a compreensão dos mecanismos de liberação do oxigênio nos tecidos. Quando a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio está aumentada, menos oxigênio é liberado nos tecidos. O consumo celular de oxigênio diminui a sua concentração no ambiente em que a célula se encontra. Com a redução da concentração do oxigênio, o gradiente do oxigênio através a membrana celular se

---

reduz e menos oxigênio se difunde na célula, reduzindo o  $pO_2$  intracelular e comprometendo o metabolismo celular.

A afinidade da hemoglobina pelo oxigênio é um fenômeno dinâmico que pode ser afetado por diversos mecanismos. As manipulações da fisiologia induzidas durante a circulação extra-corpórea, como a hipotermia, as alterações do equilíbrio ácido-base, a hemodiluição e outras, podem modificar a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, levando à alterações da saturação e da liberação do oxigênio nos tecidos.

A curva de dissociação da hemo-globina pode ser modificada por alterações do pH. Se o sangue se tornar ácido, com o pH de 7,2 por exemplo, a curva de dissociação se desloca cerca de 15% para a direita. Se o sangue, ao contrário, estiver alcalino, com o pH de 7,6, a curva se desloca para a esquerda. O aumento da concentração do dióxido de carbono e o aumento da temperatura corporal, também deslocam a curva para a direita.

Quando a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio está aumentada em relação ao normal, a curva de dissociação se desvia para a direita e, menos

oxigênio é liberado. Se a afinidade da hemo-globina está diminuída a curva de dissociação se desvia para a esquerda e o oxigênio é liberado com mais facilidade. A presença de grandes quantidades de hemoglobina fetal desvia a curva de dissociação da hemoglobina para a esquerda, no feto e no recém-nato, facilitando a liberação de oxigênio aos tecidos.

## HEMATÓCRITO

A massa de glóbulos vermelhos existente no sangue pode ser avaliada pelo hematócrito. O hematócrito é o percentual do volume de sangue ocupado pelas hemácias e, portanto, representa um índice da concentração dos glóbulos vermelhos.

Quando se diz que uma pessoa tem o hematócrito de 40 significa que 40% do volume sanguíneo são células vermelhas e o restante corresponde ao plasma. O hematócrito do homem normal varia de 40 a 45% (média de 42%), e o da mulher normal oscila entre 38 e 42% (média de 40%). O hematócrito, na ausência de anemia, tem correlação com a quantidade de hemoglobina existente no sangue. O valor de 15g% de hemo-globina no sangue, corresponde aproximadamente ao hematócrito de 45%. A razão aproximada é de 1:3

---

em relação ao hematócrito, o que equivale a dizer que, o valor da hemoglobina multi-plicado por três, corresponde ao valor aproximado do hematócrito.

O hematócrito é determinado pela centrifugação de uma amostra de sangue em um tubo capilar. Após 3 minutos de centrifugação, as hemácias, por sua maior densidade, se depositarão no fundo do tubo. Sobre estas se depositará uma camada bem fina de glóbulos brancos e de plaquetas, e no topo do tubo ficará o plasma. A camada que contém os leucócitos e plaquetas é tão fina que não é considerada na leitura. No sangue normal, após a centrifugação, se para toda a coluna ocupada, atribuirmos o valor 100, teremos 45% ocupados pelas hemácias e 55% pelo plasma. Uma escala graduada permite a leitura direta da percentagem de hemácias existentes no sangue. Se, em uma amostra de sangue centrifugado, dividirmos o comprimento da coluna de glóbulos vermelhos pelo comprimento total da amostra (glóbulos + plasma), teremos o valor do hematócrito (Fig.6.4).

Quando a quantidade de glóbulos vermelhos no sangue é inferior ao valor normal, existe *anemia*. Nestes casos a determinação do hematócrito mostra valores abaixo de 42% no

homem e de 40% na mulher. Ao contrário, quando a quantidade de hemácias é superior ao normal, existe *poliglobulia*. O hema-tócrito estará acima de 45%.

A hemodiluição usada na perfusão reduz a concentração dos elementos celulares do sangue; o hematócrito baixa a valores entre 20 e 25%, dependendo do grau de hemodiluição. A redução do hematócrito a níveis abaixo de 15%, representa um valor de hemoglobina de 5 g%, que pode prejudicar o transporte e a oferta de oxigênio pela hemoglobina para os tecidos, causando hipóxia celular e acidose metabólica, mesmo que a saturação de oxigênio do sangue arterial seja normal.

Quanto maior o hematócrito, maior é o atrito entre as camadas ou lâminas do sangue que se desloca nos vasos sanguíneos. O atrito entre aquelas camadas é um fator importante na determinação da viscosidade do sangue. A viscosidade elevada dificulta o fluxo de sangue através dos pequenos vasos e dos capilares.

Em função de mecanismos fisiológicos de adaptação, ou em consequência de alterações patológicas, podem ocorrer alterações da quantidade de hemácias no sangue circulante

---

(anemia ou polici-temia) bem como alterações da estrutura e função da hemoglobina (hemoglobinopatias).

## **ANEMIA**

A anemia corresponde à redução do número de hemácias circulantes; pode ser causada por hemorragia ou por deficiente produção de hemácias.

Se a perda de sangue é rápida, o indivíduo apresenta hipovolemia, que suscita a absorção de líquidos do interstício para o sangue, diluindo os glóbulos vermelhos, produzindo a anemia. A perda crônica ou lenta de sangue também resulta em anemia, porque a formação de novas hemácias não é suficientemente rápida para repor a perda continuada.

Existem anemias causadas por incapacidade da medula óssea produzir as células vermelhas, como a anemia aplástica, por exemplo, bem como anemias causadas por falta de componentes essenciais ao metabolismo formador da hemoglobina, como o ferro, a vitamina B12, o fator gástrico intrínseco e o ácido fólico. Outras anemias são causadas por excessiva destruição das hemácias circulantes, como as anemias hemolíticas.

Anemias Hemolíticas - Em

consequência de diversas alterações, frequentemente hereditárias, um organismo pode produzir hemácias com anomalias diversas, inclusive da membrana celular, que as tornam particularmente frágeis e permitem que se rompam com facilidade, ao passar pelos capilares. Nessas condições, mesmo quando o número de eritrócitos é normal, pode ocorrer anemia, porque o período de vida útil das hemácias é muito curto. Um exemplo dessas anemias hemolíticas é a esferocitose hereditária, em que as hemácias tem a forma esférica, ao invés de discoides. Essas células não tem a estrutura da membrana normal dos discos bicôncavos e não podem ser comprimidas, rompendo-se com muita facilidade. Outros exemplos seriam a talassemia ou anemia de Cooley e a anemia falciforme, esta última de grande importância em nosso meio.

## **POLICITEMIA**

A policitemia representa um aumento, fisiológico ou patológico, da quantidade de hemácias no sangue circulante. A contagem das hemácias é superior a 5.200.000 por mililitro de sangue e o hematócrito, em consequência, está acima de 45%. O exemplo mais comum de

---

policitemia fisiológica é a das grandes altitudes, em que as populações tem maior quantidade de hemácias na circulação para compensar a menor concentração de oxigênio no ar atmosférico. Os efeitos da altitude sobre o ser humano começam a partir dos 2.400 metros.

A policitemia mais importante é a de origem patológica e pode ser primária ou secundária.

**Policitemia Primária** - A

medula óssea produz quantidades excessivas de hemácias, sem que isso represente qualquer mecanismo de adaptação. O tipo clássico é a Policitemia vera, uma condição neoplásica ou tumoral dos órgãos produtores de células sanguíneas. Ela gera uma excessiva produção de eritrócitos, leucócitos e plaquetas. O hematócrito nestas pessoas pode chegar aos 70 ou 80%. O sistema vascular se torna intumescido,

muitos capilares são obstruídos devido à viscosidade do sangue, que nesta doença, pode aumentar até cinco vezes em relação ao normal.

**Policitemia Secundária** - Os tecidos do organismo são hipóxicos, como ocorre nas cardiopatias congênitas cianóticas que se acompanham de shunt intra-cardíaco da direita para a esquerda. A hipóxia crônica, estimula o organismo a produzir glóbulos vermelhos em excesso, lançando-os na circulação para aumentar a oferta de oxigênio aos tecidos. O hematócrito destas crianças pode alcançar os 80% e a viscosidade do sangue aumenta proporcionalmente. Nestas circunstâncias, a hemodiluição pré-operatória é importante para

favorecer a perfusão e a oxigenação tissulares, durante a circulação extracorpórea.

Com frequência, as alterações das hemácias são devidas à alterações da hemoglobina, como ocorre na *anemia falciforme*, que é, provavelmente, a *hemoglobinopatia* mais comumente encontrada. Já foram identificadas e catalogadas mais de 300 tipos diferentes de hemoglobinas, das quais cerca de 10% podem se acompanhar de alterações funcionais e clínicas. Estas alterações da hemoglobina são raras e são encontradas apenas em alguns indivíduos de uma mesma família. Sua importância reside no fato de que um paciente portador dessas

---

anormalidades pode eventualmente, ser submetido à circulação extracorpórea e a hemo-globinopatia potencializar o desenvolvimento de crise hemolítica severa, capaz de comprometer a função renal.

Anemia Falciforme - É relativamente comum na população negra especialmente da África Central, onde parece ter se originado, por mutação genética. Na atualidade a sua distribuição é bastante extensa, graças à migração do povo africano para a maioria dos continentes. A doença ou seus traços são facilmente encontrados na população negra ou em seus descendentes, inclusive em nosso país.

A alteração primária da anemia falciforme ocorre na hemoglobina. Existe alteração de um dos resíduos de amino-ácido nas cadeias da globulina beta, originando um tipo de hemoglobina chamada *hemoglobina S*. A composição anormal da porção globina da hemoglobina, favorece a fácil cristalização do pigmento no interior das hemácias, além de tornar as células mais frágeis. Os cristais da hemoglobina S são longos e tendem a alongar as hemácias, alterando a sua forma normal no sangue. Quando a hemoglobina S cristaliza e se alonga, a hemácia deformada assume um formato curvo, como

uma “foice”, fato que originou a designação de falciforme. Estes pacientes podem ter baixa tensão de oxigênio tecidual, por diversas razões, inclusive a formação de grumos celulares que obstruem os capilares e reduzem o fluxo sanguíneo para diversos tecidos.

As hemoglobinopatias, como as demais alterações de origem genética, podem ser do tipo homozigótico onde os dois progenitores transmitem o gene deficiente ou pode ser do tipo heterozigótico onde o gene deficiente provém de apenas um dos progenitores. Na anemia falciforme, a hemoglobina patológica pode ser do tipo Hb-SS (homozigótico) ou do tipo Hb-AS (heterozigótico), em que coexiste o caráter A da hemoglobina normal. A doença apenas se manifesta nos portadores do tipo Hb-SS, sendo os demais indivíduos, portadores do tipo Hb-AS, conhecidos como portadores do traço falciforme. Na população negra americana 8% dos indivíduos tem o traço falciforme, enquanto 0,2% tem a anemia na sua forma plena.

A anemia falciforme é transmitida através do cromossoma 11, onde se localiza o gene mutante causador da alteração da cadeia beta da globina. A miscigenação das raças produziu a expansão da doença que, em nosso país, pode

---

cursar com formas de extrema gravidade.

As manifestações clínicas da anemia falciforme incluem anemia hemolítica crônica, complicações sistêmicas produzidas por infartos de diversos órgãos, complicações renais da mesma origem e oclusões vasculares periféricas. A vida média das hemácias falciformes é encurtada e, nos casos mais severos, pode ser de apenas 10 dias.

A circulação extracorpórea em pacientes com anemia falciforme pode desencadear crises hemolíticas extremamente severas além de oclusões vasculares e outras complicações sistêmicas.

## HEMÓLISE

A lise ou rotura das membranas das células sanguíneas vermelhas é conhecida como *hemólise*. A lesão da membrana das hemácias permite a liberação da hemoglobina para o plasma, constituindo a hemoglobina livre. O fenômeno gerado pelo aumento de hemo-globina livre no plasma em consequência da hemólise é a *hemoglobinemia*.

A quantidade de hemoglobina livre no plasma depende da capacidade e da velocidade de remoção do pigmento pelo

organismo de cada indivíduo. Normalmente, o sistema retículo-endotelial é capaz de remover cerca de 0,1mg de hemoglobina/Kg/minuto. Quando a hemoglobina livre no plasma supera o valor de 100mg%, a hemo-globina é filtrada pelos rins. A urina que contém hemoglobina adquire a coloração avermelhada, característica da *hemoglobinúria*. Dependendo da quantidade de hemoglobina, a coloração da urina pode variar de levemente avermelhada a francamente vinhosa ou cor de “coca-cola”. A lesão renal produzida pela hemoglobina pode ocorrer quando os valores da hemoglobina livre no plasma são superiores a 3.000mg%.

O plasma normal contém uma pequena quantidade de hemoglobina livre, que corresponde à hemoglobina liberada pela destruição das hemácias “velhas”, para a sua renovação. A quantidade de hemoglobina livre no plasma normal é de aproximadamente 6mg%. A circulação extracorpórea adequadamente conduzida, com os equipamentos atualmente disponíveis, eleva a hemoglobina livre para 20 a 40mg%, em função da hemólise produzida pelo trauma. Quando o trauma celular na perfusão é

---

excessivo, a hemoglobinemia é acentuada e supera os 100mg%,

produzindo a hemo-globinúria.

A hemólise pode ser produzida por reações a certos medicamentos, como um processo auto-imune, devido à presença de hemoglobinas anormais ou, no caso mais frequente da circulação extracorpórea, por trauma físico.

O tratamento mais utilizado para prevenir as consequências da hemólise excessiva consiste em administrar bicarbonato de sódio, para alcalinizar o plasma e a urina, inibindo a cristalização da hemoglobina livre. Administra-se ainda o manitol, na tentativa de promover a lavagem dos túbulos renais, por uma diurese osmótica abundante.

## LEUCÓCITOS

O organismo possui um eficiente sistema de combate aos diferentes agentes agressores, tóxicos ou infecciosos como bactérias, fungos, vírus e parasitas. Este sistema inclui as células brancas ou leucócitos, os macrófagos dos tecidos e o sistema linfóide.

Os leucócitos são considerados as unidades móveis do sistema protetor do organismo, porque podem deixar a corrente sanguínea e migrar para locais onde sua ação seja necessária. Após a sua formação, as células

brancas são lançadas no sangue onde circulam, até que sejam necessárias em algum ponto do organismo. Quando isso ocorre, os leucócitos migram para o local necessário, especificamente as áreas de inflamação, fazendo uma defesa rápida contra os agentes infecciosos. Na eventualidade de invasão do organismo por bactérias, os leucócitos são lançados na circulação em grandes quantidades.

Existem normalmente no sangue periférico de 6.000 a 8.000 leucócitos por mililitro de sangue, divididos em cinco tipos: neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos e linfócitos. Sua distribuição percentual no sangue periférico corresponde à da tabela 6.2.

*Tabela 6.2. Tipos de leucócitos no sangue periférico.*

Tipos de Leucócitos	Percentual
Neutrófilos	60 a 70%
Jovens (Bastões)	3 a 5%
Maduros (Segmentados)	51 a 67%
Eosinófilos	2 a 4%
Basófilos	0 a 1%
Monócitos	4 a 8%
Linfócitos	21 a 35%

Os neutrófilos no sangue periférico se distribuem em formas jovens, com o núcleo em bastão e formas adultas, com o núcleo segmentado.

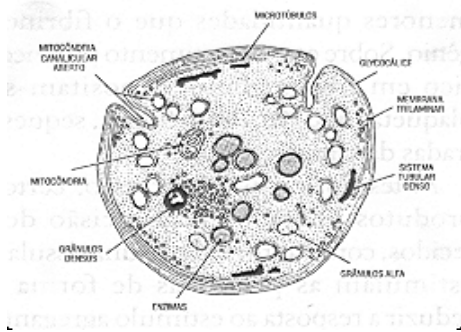


Fig. 6.5. Diagrama da plaqueta vista ao microscópio eletrônico. Indica a composição da membrana e de numerosas estruturas e organelas intra-plaquetárias, conforme a descrição do texto.

Os três primeiros tipos de leucócitos, os neutrófilos os eosinófilos e os basófilos são chamados de leucócitos polimorfonucleares porque tem núcleos com dois ou mais lobos. Além desta característica dos núcleos, os leucócitos polimorfonucleares apresentam grânulos no interior do seu citoplasma, sendo, por essa razão, também chamados de granulócitos.

Os monócitos e os linfócitos tem núcleo simples, e não tem grânulos no citoplasma, sendo conhecidos como leucócitos agranulócitos.

Os leucócitos formados na medula óssea, especialmente os granulócitos, ficam armazenados na medula. Vários fatores podem promover a sua liberação no sistema circulatório, quando necessários.

O tempo de vida dos leucócitos em circulação no sangue é curto.

A maior parte deles fica armazenada e só vai para a circulação quando requisitada. Após serem liberados da medula óssea, passam de seis a oito horas circulando no sangue e duram de dois a três dias nos tecidos. Quando há infecção localizada nos tecidos, o tempo dos leucócitos em circulação é ainda menor, porque vão direto à área infectada, onde ingerem os organismos invasores e a seguir são destruídos.

Os monócitos passam pouco tempo na circulação, porque vão direto aos tecidos, onde aumentam de tamanho e podem sobreviver até alguns meses antes de serem destruídos.

Os linfócitos entram no sistema circulatório de forma contínua e permanecem no sangue apenas por algumas horas.

Os neutrófilos e os monócitos atacam e destroem as bactérias, vírus invasores e qualquer outro agente lesivo. Ao penetrar nos tecidos, os neutrófilos intumescem, aumentam de tamanho e, ao mesmo tempo, desenvolvem no citoplasma, um número elevado de lisossomas e de mitocôndrias, que possuem grânulos. Estas células aumentadas denominam-se macrófagos, que tem grande atividade no combate aos agentes patogênicos.

Os neutrófilos e os monócitos

se movimentam rapidamente através das paredes dos capilares sanguíneos; podem deslocar-se até três vezes o seu próprio comprimento a cada minuto.

A função mais importante dos neutrófilos e macrófagos é a fagocitose. Os neutrófilos ingerem e digerem as partículas estranhas, até que alguma substância tóxica ou enzima liberadas no seu interior os destruam. Normalmente, isto ocorre depois que o neutrófilo tenha fagocitado cerca de 5 a 25 bactérias. Em seguida, os macrófagos fagocitam os neutrófilos mortos.

## EOSINÓFILOS E BASÓFILOS

Ao surgir uma proteína estranha no organismo, os eosinófilos entram na circulação em grandes quantidades. Os eosinófilos são também importantes na destruição de coágulos velhos ou organizados. Ficam armazenados nos tecidos, onde ocorrem as reações antígeno-anticorpo. Tem a propriedade de fagocitar e digerir o complexo antígeno-anticorpo, após o processo imune ter desempenhado suas funções. Durante as reações alérgicas, a produção de eosinófilos pela medula óssea é aumentada. Os

eosinófilos só atingem as áreas inflamadas nas fases finais do processo inflamatório. A maior importância dos eosinófilos é na detoxificação de proteínas estranhas e nos mecanismos de alergia.

A função dos basófilos parece estar relacionada à liberação de heparina no local de uma agressão, para impedir a coagulação no sangue. Os basófilos no sangue circulante se localizam perto da parede dos capilares. O sangue transporta os basófilos para os tecidos, onde se transformam em mastócitos e liberam heparina, histamina e quantidades menores de bradicinina e serotonina. Eles são muito importantes em alguns tipos de reações alérgicas, porque o tipo de imunoglobulina ligado à estas reações é a IgE, que tem propensão a se fixar aos

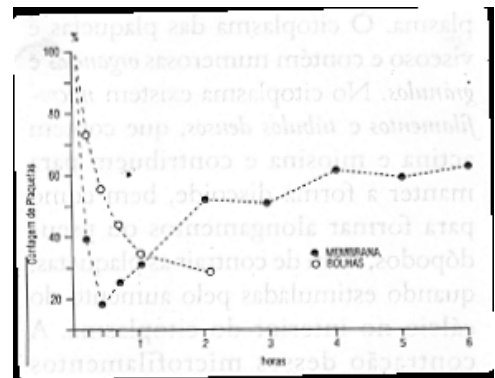


Fig. 6.6. Alterações da quantidade de plaquetas circulantes durante perfusão com oxigenadores de bolhas e de membranas. Nos oxigenadores de membranas, a recuperação do número de plaquetas é mais rápida.

---

mastócitos e basófilos. Nesta ocasião, o antígeno específico reage com o anticorpo e esta reação faz com que o mastócito se rompa, liberando histamina, bradicinina e serotonina que provocam as reações dos vasos sanguíneos dos tecidos, que constituem as manifestações da alergia.

Quando a medula óssea interrompe a produção de leucócitos, o organismo fica desprotegido contra agentes invasores bacterianos ou de outra natureza. A incapacidade para produzir leucócitos na medula óssea é conhecida como *agranulocitose*. Diversos medicamentos e alguns hipnóticos barbitúricos podem produzir agranulocitose, por inibição da medula óssea.

## OS LEUCÓCITOS DURANTE A PERFUSÃO

A circulação extracorpórea ativa os neutrófilos por diversos mecanismos, dentre os quais a liberação de frações do complemento e de calicreína, além de outros fatores. Os neutrófilos, quando ativados, liberam substâncias que contribuem para a gênese da reação inflamatória generalizada

que a circulação extracorpórea determina. Alguns radicais tóxicos e peroxidases são também produtos liberados pelos leucócitos ativados. Durante a perfusão, os neutrófilos tendem a se acumular nos pulmões, onde seus produtos tóxicos produzem aumento da permeabilidade vascular e edema intersticial.

Os leucócitos ativados liberam radicais livres de oxigênio que em determinadas circunstâncias podem produzir oclusão microvascular. Os efeitos desses radicais são melhor conhecidos durante a fase de reperfusão coronariana, após o desclameamento da aorta.

## PLAQUETAS

As plaquetas são corpúsculos ou fragmentos de células gigantes, os megacariócitos, formadas na medula óssea. Elas tem a forma de discos diminutos arredondados, e na realidade, não representam células e sim corpúsculos celulares. Os megacariócitos se fragmentam em plaquetas, que são liberadas na circulação sanguínea.

As plaquetas não tem núcleo; seu diâmetro médio é de 1,5 (micron) e a espessura varia de 0,5 a 1.

As plaquetas são de fundamental importância nos processos de hemostasia e coagulação do sangue. Quando

---

ocorre lesão do endotélio de um vaso sanguíneo, as plaquetas são ativadas, aderem ao local da lesão e aglutinam-se umas às outras. Ao mesmo tempo liberam substâncias que ativam outras plaquetas promovendo a formação de grumos plaquetários, que obstruem o local da lesão do vaso e, em última análise, promovem a interrupção da perda sanguínea. Essa é a principal função das plaquetas no fenômeno de hemostasia. Além disso, as plaquetas participam ativamente da cascata da coagulação do sangue, liberando várias proteínas e lipoproteínas que ativam determinados fatores da

qualquer outra superfície diferente do endotélio normal. A agregação permite que as plaquetas possam aderir umas às outras, constituindo grumos plaquetários que são a origem do futuro coágulo. A serotonina liberada pelas plaquetas estimula a adesividade e a aglutinação, além de produzir vaso-dilatação local. Os fatores plaquetários III e IV participam das reações da cascata da coagulação. As plaquetas participam ainda, em conjunto com a fibrina da elaboração de um coágulo final, cuja retração produz uma massa firme, com expulsão do soro do

coagulação.

As propriedades mais importantes das plaquetas, relacionadas à sua participação nos mecanismos da hemostasia e da coagulação do sangue estão relacionadas na tabela 6.3.

*Tabela 6.3. Principais propriedades das plaquetas.*

Propriedades hemostáticas das plaquetas

1. Adesividade
2. Agregação
3. Difusão
4. Liberação de serotonina
5. Produção do fator III plaquetário
6. Liberação do fator IV plaquetário
7. Retração do coágulo

A adesividade permite que a plaqueta possa aderir ao endotélio vascular lesado ou à

seu interior.

A estrutura interna das plaquetas é bastante complexa, quando analisada ao microscópio eletrônico (Fig. 6.5). Uma camada externa, chamada *glicocálice*, rica em glicoproteínas, envolve as plaquetas e contém receptores para diversos agentes capazes de ativar as plaquetas. Algumas glicoproteínas da camada de revestimento da membrana plaquetária são importantes para as funções de adesividade e agregação. Abaixo dessa camada glicoproteica existe a membrana

---

plaquetária, que tem três lâminas. Em contato com a lâmina mais interna da membrana da plaqueta existe um conjunto de filamentos especializados, próximos de um *sistema canalicular*, com diversos canaliculos, que penetram no interior das plaquetas, chamado sistema canalicular aberto. Esse sistema canalicular aumenta bastante a área da superfície da plaqueta e permite a expulsão de produtos secretados para o plasma. O citoplasma das plaquetas é viscoso e contém numerosas *organelas* e *grânulos*. No citoplasma existem *microfilamentos* e *túbulos densos*, que contém actina e miosina e contribuem para manter a forma discoide, bem como para formar alongamentos ou pseudópodos, além de contrair as plaquetas, quando estimuladas pelo aumento do cálcio no interior do citoplasma. A contração desses microfilamentos comprime as organelas e grânulos do citoplasma, e expremem o seu conteúdo para o plasma através do sistema canalicular aberto, constituindo um sofisticado mecanismo de liberação das

diversas substâncias produzidas pelas plaquetas.

As organelas e os grânulos do interior do citoplasma são de vários tipos, como as *mitocôndrias*, os *grânulos densos* e os *grânulos alfa*, principalmente. Os grânulos alfa contém o fator IV plaquetário, que participa da coagulação do sangue, e contém ainda betatromboglobulina e fibrinogênio. Os grânulos densos contém reservas de difosfato de adenosina (ADP), trifosfato de adenosina (ATP), cálcio e serotonina. Outros grânulos do citoplasma contém ainda catalase, fosfatase ácida e outras enzimas. O *sistema tubular denso* contém ciclo-oxigenase que converte o ácido aracídico da membrana em prostaglandinas e em *tromboxano A<sub>2</sub>*, que é a substância vasoconstritora mais potente do organismo, cujo metabolito é o tromboxano B<sub>2</sub>.

A adesão e a agregação das plaquetas podem ser estimuladas por uma série de substâncias, chamados agentes agregantes, como ADP, adrenalina, trombina, colágeno, vasopressina, serotonina, ácido aracídico e

tromboxano A<sub>2</sub>. Estes agentes agregantes estimulam receptores da superfície das plaquetas, que desencadeiam a sua contração e liberam cálcio no citoplasma e a compressão das organelas e

---

grânulos.

O A.T.P. (trifosfato de adenosina), liberado pelas plaquetas, fornece energia para a formação de um coágulo firme e estável.

A concentração normal das plaquetas no sangue é de 150.000 a 400.000 por mililitro de sangue. Cerca de 30.000 plaquetas são formadas por dia, para cada mililitro de sangue; as plaquetas circulantes são totalmente substituídas a cada 10 dias. A quantidade mínima de plaquetas capaz de assegurar a hemostasia adequada oscila em torno de 50.000 por mililitro de sangue. É necessário, contudo, que as plaquetas tenham função normal, para que a hemostasia se processe adequadamente. As plaquetas danificadas se mantêm na circulação porém, sua atividade fica prejudicada, não sendo eficazes para a manutenção da hemostasia.

## **AS PLAQUETAS NA CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA**

As plaquetas sofrem alterações bastante significativas durante a circulação extracorpórea, que resultam em dificuldades com a hemostasia e a coagulação do sangue.

O início da perfusão se

acompanha de adsorção e deposição de proteínas do plasma nas superfícies internas dos tubos, oxigenadores e filtros, especialmente fibrinogênio, gamaglobulinas e em menor proporção, a albumina. Forma-se uma verdadeira camada de revestimento proteico, que em cinco segundos tem a espessura de aproximadamente 5 Angstrom e, em 1 minuto de perfusão, alcança a espessura de 125 Angstrom. Outras proteínas, inclusive fatores de coagulação e lipoproteínas, são também adsorvidas, porém em menores quantidades que o fibrinogênio. Sobre esse revestimento proteico, rico em fibrinogênio, depositam-se plaquetas que são, dessa forma, sequestradas da circulação.

Antes do início da perfusão, certos produtos liberados pela incisão dos tecidos, como a tromboplastina tissular, estimulam as plaquetas de forma a reduzir a resposta ao estímulo agregante da adenosina em cerca de 40%. Esta redução da capacidade funcional das plaquetas coincide com a elevação do nível de tromboxano B<sub>2</sub> no plasma, de duas a quatro vezes o valor inicial.

Nos primeiros minutos da perfusão, ocorre um rápido desaparecimento das plaquetas do sangue circulante. Essa

---

redução do número de plaquetas independe da hemodiluição e ocorre tanto com os oxigenadores de bolhas como com os oxigenadores de membranas, sendo, contudo, mais acentuada nos primeiros, devido à interface com o gás (Fig. 6.6).

A consequência mais importante do contato das plaquetas com os circuitos da circulação extracorpórea é a redução da capacidade de agregação, causa das dificuldades com a hemostasia, logo após o final da perfusão.

As plaquetas reagem sempre do mesmo modo aos diversos estímulos a que são submetidas. O contato das plaquetas com as superfícies não endoteliais dos circuitos e aparelhos da circulação extracorpórea provoca a ativação plaquetária, que ocorre em quatro fases sucessivas:

1. Alterações da forma da plaqueta;
2. Agregação primária;
3. Agregação secundária;
4. Depleção do conteúdo granular.

Imediatamente após o contato com as superfícies estranhas do circuito, os elementos contráteis do citoplasma das plaquetas produzem modificações da sua forma, tornando-as *globosas*, mais arredondadas. Em seguida, as plaquetas formam pequenos aglomerados que podem ser

desfeitos com facilidade, denominados *agregados primários*. Quando o estímulo que ativa as plaquetas é de grande intensidade, os agregados primários transformam-se em agregados secundários, que já não se dissolvem, formando agregados irreversíveis. O estágio final da ativação das plaquetas é a fase de liberação ou depleção. Diversas substâncias são liberadas das organelas e grânulos das plaquetas, para o plasma, das quais as principais são o fator IV plaquetário, beta trombo-globulina, fibrinogênio e outras substâncias dos grânulos alfa. As granulações densas liberam ADP, ATP, cálcio e serotonina.

As fases iniciais, de alterações da forma das plaquetas e a formação dos agregados primários, são reversíveis. As fases irreversíveis dependem da intensidade do estímulo e apenas ocorrem na circulação extracorpórea, quando o traumatismo é muito intenso.

O número de plaquetas 3 minutos após o início da perfusão é de aproximadamente 78% do normal, caindo para 70% após 5 minutos.

O número de plaquetas inativadas, de forma discoide aos 8 minutos de perfusão é de aproximadamente 57% do normal. Após os primeiros 15

---

minutos da perfusão parece haver uma pequena recuperação das plaquetas que mudaram de forma; a seguir as alterações se estabilizam e persistem em um mesmo nível até o final da perfusão. Nesta fase, o troboxano B2 está elevado; seus valores, contudo, dependem de variações individuais.

O ponto máximo de redução da função plaquetária ocorre logo após a administração da protamina. Após a perfusão, e até o final das primeiras 24 horas, o número de plaquetas circulantes permanece baixo, ligeiramente acima de 120 a 130.000/ml. Os indicadores da função plaquetária vão se recuperando progressivamente.

Existe correlação entre a estrutura microscópica das plaquetas e a sua função,

eletrônica.

A hemodiluição causa trombocitopenia, pelo efeito dilucional sobre as plaquetas. Numerosas plaquetas são também sequestradas pelo baço e pelo fígado, retornando à circulação, após a saída de perfusão. A quantidade normal de plaquetas de 150.000 a 300.000/mm<sup>3</sup> cai, durante a circulação extracorpórea, para cerca de 100.000/mm<sup>3</sup> e, ocasionalmente, para valores mais

inclusive a secreção e eliminação de seus produtos.

Pela microscopia eletrônica, o número de plaquetas funcionalmente normais caiu de 96% para 54%, oito minutos após o início da perfusão, o que significa que, praticamente, metade das plaquetas foi ativada por oito minutos de circulação extracorpórea. Próximo ao final da perfusão há um aumento considerável do teor de substâncias liberadas pelas plaquetas no plasma, devido à destruição de plaquetas e à formação de agregados secundários. Outros estudos realizados com auxílio da agregometria, com e sem estimulação pelo ADP, mostraram resultados semelhantes aos da microscopia

baixos.

A reversão das alterações das plaquetas na perfusão não é imediata e parece durar 6 a 8 horas, durante as quais podem persistir alterações de diversos graus na hemostasia.

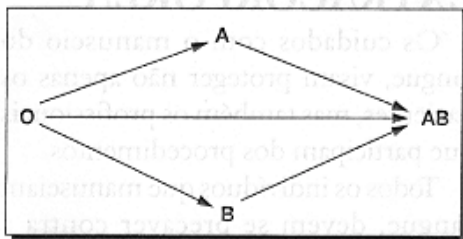
Quando a hemostasia é difícil usa-se infundir concentrado de plaquetas na quantidade aproximada de 1 unidade de concentrado para cada 10 Kg de peso do paciente, até um máximo

de 5 a 6 unidades. As plaquetas preservadas em refrigerador, contudo, também tem a função deprimida e a recuperação completa da sua função após a trans-fusão, também não é imediata.

## PLASMA

A fase líquida, não celular, do sangue, é constituída pelo plasma sanguíneo. O plasma é uma solução amarelo pálida ou âmbar, viscosa, cuja composição tem 91% de água e 9% de substâncias dissolvidas. As principais substâncias em solução no plasma são as proteínas, hidratos de carbono, lipídeos, eletrólitos, pigmentos, vitaminas e hormônios.

Orientação das transfusões de sangue.



Grupo O: doador universal

Grupo AB: receptor universal

Fig.6.7. Diagrama que representa o sentido em que as transfusões de sangue são possíveis entre os diferentes indivíduos. Os indivíduos do grupo O, apenas podem receber o sangue do seu próprio grupo sanguíneo, porém podem doar para os demais, A, B e AB. Os indivíduos do grupo A, podem doar para o mesmo grupo e para o grupo AB, bem como podem receber do grupo O. Os do grupo B, podem doar para o mesmo grupo e para o grupo AB; podem, contudo, receber do grupo O. Finalmente, os indivíduos do grupo AB podem doar apenas para indivíduos do mesmo grupo e podem receber dos demais grupos.

O plasma permite o livre intercâmbio de diversos dos seus componentes com o líquido intersticial, através os poros existentes na membrana capilar. As proteínas plasmáticas, devido às dimensões da sua molécula, em condições habituais, não atravessam a membrana capilar, permanecendo no plasma. Outras substâncias dissolvidas no plasma e as moléculas de água, contudo, se difundem livremente. A saída da água do plasma através os capilares é controlada pela pressão coloido-osmótica e pelo estado da permeabilidade das membranas; o que equivale dizer que as proteínas extraem água dos tecidos para os capilares, mas, dificultam a sua saída dos capilares para os tecidos. A albumina é o principal responsável pela manutenção da pressão coloido-osmótica do plasma.

O volume médio de sangue de um adulto normal, de 60ml/Kg de peso, corresponde aproximadamente a 35ml de plasma e 25ml de hemácias por cada quilograma, quando o hematócrito está normal.

A concentração de proteínas no plasma é três vezes maior que no líquido intersticial.

## PROTEINAS

---

## PLASMÁTICAS

As proteínas são o principal componente do plasma; as suas moléculas são de grandes dimensões e de elevado peso molecular; são responsáveis por diversas características biofísicas do plasma, tais como a densidade, a viscosidade e a pressão osmótica. As proteínas plasmáticas participam dos processos de nutrição, coagulação, regulação do equilíbrio ácido-base e da imunidade do organismo.

As proteínas do plasma são de três tipos principais, a albumina, as globulinas e o fibrinogênio.

A *albumina* tem o peso molecular de 69.000 Dalton e corresponde a 55% do total de proteínas plasmáticas, ou seja 4 a 6 gr.%. A sua principal função está relacionada à manutenção da pressão coloido-osmótica.

As *globulinas*, tem o peso molecular entre 80.000 e 200.000 Dalton; correspondem a três tipos principais: alfa-globulinas, beta-globulinas e gama-globulinas. Juntas, as globulinas correspondem a 38% do total de proteínas. As globulinas alfa e beta transportam diversas substâncias ligadas às suas moléculas, para todo o organismo. As gama-globulinas e algumas beta-globulinas participam do sistema de defesa e nos mecanismos de imunidade

e alergia.

O *fibrinogênio* tem peso molecular entre 350.000 e 400.000 Dalton; corresponde a 7% do total de proteínas do plasma. O fibrinogênio é fundamental nos fenômenos da coagulação sanguínea. Existe entre 100 e 700mg de fibrinogênio em cada 100ml de plasma. O fibrinogênio é formado no fígado e, devido ao seu grande peso molecular, não costuma passar para o líquido intersticial. Contudo, quando a permeabilidade dos capilares está aumentada, o fibrinogênio pode surgir no interstício, em quantidades suficientes para permitir coagulação.

As proteínas plasmáticas são muito sensíveis aos diversos tipos de traumatismos, inclusive o térmico. Se submetidas à temperaturas elevadas, da ordem de 45°C, podem ser desnaturadas ou destruídas, perdendo as suas funções.

Os demais constituintes do plasma são importantes no equilíbrio eletrolítico, na nutrição dos tecidos, no equilíbrio ácido-básico e no controle e regulação hormonal do organismo.

## GRUPOS SANGUÍNEOS

O sangue dos diferentes indivíduos possui propriedades antigênicas e imunes distintas.

---

Anticorpos existentes no plasma de um indivíduo, podem reagir com os antígenos existentes nas hemácias de outro indivíduo. Raramente, os antígenos e os anticorpos de dois indivíduos, são iguais.

Quando ocorrem hemorragias ou anemia, frequentemente são necessárias transfusões de sangue para repor a volemia e recompor a dinâmica circulatória. A transfusão de sangue entre dois indivíduos deve respeitar a presença dos antígenos especiais dos glóbulos vermelhos e dos anticorpos do plasma sanguíneo. Testes simples de laboratório, permitem determinar o grupo sanguíneo dos indivíduos ou a presença dos

antígenos e anticorpos existentes no sangue do doador e do receptor da transfusão. A transfusão de sangue entre indivíduos de grupos sanguíneos não compatíveis, determina reações de aglutinação dos eritrócitos, hemólise e outras reações mais severas que podem produzir a morte.

Foram identificados aproximadamente trezentos antígenos nas células sanguíneas humanas, dos quais apenas trinta tem ocorrência relativamente frequente. Os demais surgem apenas em algumas pessoas de determinadas famílias, e são muito raros.

Os antígenos existentes nas

hemácias são constituídos de glicolípídeos ou mucopolissacarídeos.

Dentre os antígenos conhecidos, dois grupos ou sistemas, ocorrem em todos os indivíduos e podem causar reações de incompatibilidade nas transfusões. São o sistema de antígenos ABO e o sistema de antígenos Rh. O sangue é classificado em grupos, conforme a presença dos antígenos do sistema ABO nas hemácias e em tipos, conforme a presença dos antígenos Rh no plasma.

## **SISTEMA ABO**

Na superfície das hemácias podem existir dois antígenos específicos desse sistema, denominados antígeno A e antígeno B. Devido ao modo de transmissão hereditária desses antígenos, os diferentes indivíduos podem ter apenas um dos antígenos, ambos ou nenhum dos antígenos, em suas hemácias.

A presença dos antígenos A e B é determinada por genes que existem em cromossomas adjacentes, um gene em cada cromossoma. A presença dos genes determina se a hemácia irá conter o antígeno. Por essa razão, existem seis possibilidades de combinações genéticas, uma vez que cada indivíduo recebe dois genes, um de cada progenitor. As possibilidades genéticas são OO, OA, OB, AA, BB e AB. Essas combinações de genes são conhecidas como genótipos; cada indivíduo possui um dos seis diferentes genótipos. O genótipo OO determina a presença do grupo sanguíneo O; os genótipos OA e AA determinam o grupo sanguíneo A; os genótipos OB e BB determinam o grupo sanguíneo B, enquanto o genótipo AB determina o grupo sanguíneo AB.

O sangue do grupo A contém hemácias com o antígeno A e o sangue do grupo B contém hemácias com o antígeno B. O sangue do grupo AB contém hemácias com os antígenos A e B e o sangue do grupo O contém hemácias sem nenhum antígeno. Esses antígenos das hemácias também são conhecidos como aglutinógenos, pela sua capacidade de produzir aglutinação das células do sangue.

## ANTICORPOS DO PLASMA

Existem no plasma sanguíneo anti-corpos produzidos por determinação genética de cada um dos genótipos. Os indivíduos com sangue do grupo A, que tem o antígeno A nas hemácias, possuem os anticorpos anti-B. Os indivíduos com sangue do grupo B, tem anticorpos anti-A; os indivíduos do grupo AB não tem anticorpos e os indivíduos do grupo O possuem ambos os anticorpos, anti-A e anti-B. Os anticorpos do plasma sanguíneo também são chamados de aglutininas, pela sua capacidade de reagir com os antígenos das hemácias produzindo aglutinação celular (Tabela 6.4).

*Tabela 6.4. Características dos Diferentes Grupos Sanguíneos.*

Genótipos	Grupo Sanguíneo	Aglutinógeno	Aglutinina
OO	O	-	Anti-A e anti-B
OA ou AA	A	A	anti-B
OB ou BB	B	B	anti-A
AB	AB	A e B	-

As aglutininas (anticorpos) são gamaglobulinas, e a sua maior parte corresponde a moléculas de imunoglobulinas das frações IgM e IgG.

As aglutininas só começam a ser formadas após o nascimento, estando completas, após os primeiros meses de idade.

---

## SISTEMA OU FATOR RH

Além dos grupos sanguíneos O, A, B e AB outros sistemas de antígenos determinam características do sangue, dos

indivíduo que não tem o antígeno C, sempre terá o antígeno c. A mesma relação ocorre com os antígenos D-d e E-e. A forma de transmissão dos caracteres relacionados ao fator Rh, faz com que cada pessoa tenha um antígeno de cada um dos três pares. Os antígenos C, D e E, podem estimular o desenvolvimento de anticorpos anti-Rh, que causam reações às transfusões. Os indivíduos que possuem um dos três antígenos, C, D ou E são chamados de Rh(+), ou Rh positivo. Os demais indivíduos, que possuem os antígenos c, d e, são chamados de Rh(-), ou Rh negativo. Cerca de 85% dos indivíduos da população branca são Rh positivo, enquanto os restantes 15%, são Rh negativo. Isto significa, com relação ao sistema Rh que, 85% da população tem o fator Rh presente no sangue, enquanto 15% não tem o fator Rh. Na população negra americana, cerca de 95% dos indivíduos são do tipo Rh positivo.

quais o mais importante é o sistema ou fator Rh.

Existem seis tipos comuns de anti-ge-nos Rh, designados por C, D, E, c, d, e. Um indivíduo que tem o antígeno C, não terá o antígeno c; ao contrário, o

Outros fatores existentes, como os antígenos M, N, S, P, Kell, Lewis, Duffy, Kidd, Diego e Lutheran, podem ser importantes em circunstâncias especiais, não sendo, contudo, testados na prática clínica diária.

A distribuição dos diferentes grupos sanguíneos na população de acordo com o sistema ABO é a da tabela 6.5. Quando levamos em consideração a presença dos dois sistemas A-B-O e Rh, a distribuição dos diferentes tipos sanguíneos na população, passa a ser a da tabela 6.6.

*Tabela 6.5. Grupos sanguíneos na população geral.*

Tipo Sanguíneo:	%
O	46%
A	42%
B	9%
AB	3%

Para determinar o grupo sanguíneo dos indivíduos, duas gotas de sangue são colocadas em lâminas de vidro e misturadas a amostras de soros que contém os anticorpos anti-A e anti-B;

observa-se o comportamento da mistura. Se houver aglutinação com o soro anti-A, o sangue será do grupo A; se houver aglutinação com o soro anti-B, o sangue será do grupo B; se houver aglutinação com os dois soros, o sangue será do grupo AB e, se não houver aglutinação, o sangue será do grupo O.

Tabela 6.6. Incidência dos diferentes tipos sanguíneos na população.

Tipo sanguíneo	Incidência na população
O Rh +	38%
O Rh-	7%
A Rh+	35%
A Rh-	6%
B Rh+	8%
B Rh-	1%
AB Rh+	3%
AB Rh-	2%

A determinação da presença do fator Rh é feita de modo semelhante. O soro para o teste contém anticorpos anti-Rh. Se houver aglutinação, o sangue será do tipo Rh positivo. Quando não há aglutinação, o sangue é do tipo Rh negativo.

## TRANSFUSÃO DE SANGUE

A transfusão de sangue entre diferentes indivíduos é possível, respeitando-se a presença dos antígenos e anticorpos, o que significa, na prática, a determinação da compatibilidade entre o sangue doador e o sangue do indivíduo receptor.

Em geral, a transfusão de sangue deve respeitar os grupos

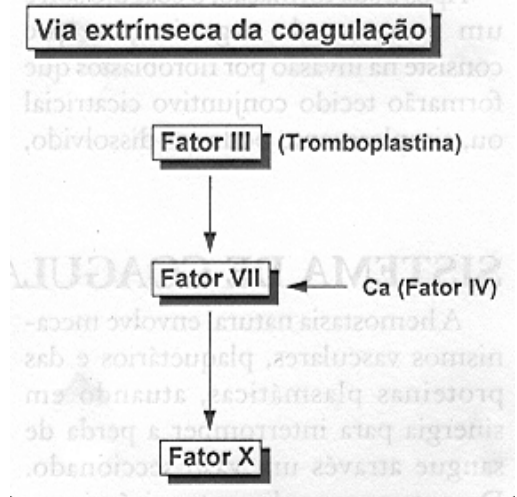


Fig.6.8. Representa a via extrínseca da coagulação do sangue à partir da estimulação pela tromboplastina tissular.

sanguíneos, cada qual podendo servir como doador para indivíduos do mesmo grupo, após o resultados das provas cruzadas. Em condições excepcionais, contudo, pode-se admitir a transfusão entre indivíduos de grupos diferentes, desde que exista compatibilidade.

O sangue do grupo O não tem antígenos e, portanto, pode ser doado a qualquer indivíduo do mesmo grupo, ou dos grupos A, B ou AB. Entretanto, o sangue do grupo O tem ambos os anticorpos anti-A e o anti-B e, dessa forma, o indivíduo do grupo O, somente poderá receber sangue do mesmo grupo. O doador de sangue do grupo A, poderá doar

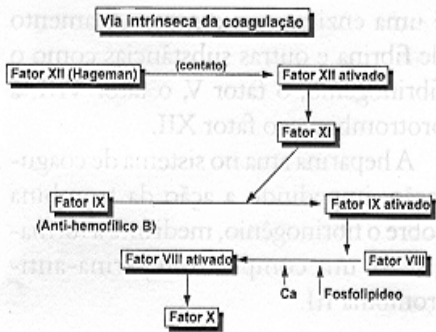


Fig.6.9. Representa a via intrínseca da coagulação do sangue, à partir da ativação pelo fator XII (Hageman).

ao receptor A; o grupo B, poderá doar ao receptor B. As pessoas que tem sangue do grupo AB, podem receber doação de qualquer tipo de sangue, porque o tipo de sangue AB, não possui anticorpos. Essas pessoas, são chamadas de receptores universais. Todos os que tem o sangue tipo O, tem anticorpos anti-A e anti-B, e por isso podem doar seu sangue a qualquer pessoa, mas só podem receber sangue do grupo O, são chamadas doadores universais. As pessoas com Rh positivo, só podem doar e receber sangue de outro Rh positivo. Quem tem Rh negativo, pode doar para um Rh negativo. O verdadeiro doador universal é o tipo O Rh negativo, que pode ser administrado a qualquer grupo sanguíneo, com qualquer tipo de fator Rh. O diagrama da figura 6.7 mostra o sentido em que as transfusões podem ser feitas, segundo os

diferentes grupos sanguíneos do sistema ABO.

## REAÇÕES ÀS TRANSFUSÕES

Antes de se fazer uma transfusão de sangue, é necessário determinar o grupo sanguíneo do receptor e do doador e fazer a “prova cruzada”, ou seja testar o resultado da mistura do soro do receptor com o sangue do doador. A ocorrência de aglutinação das hemácias indica incompatibilidade.

As reações às transfusões por incompatibilidade de grupos sanguíneos, incluem a hemólise dos eritrócitos, que pode ser intensa, reações alérgicas de diversos graus e, ao choque anafilático.

Outro tipo de reação às transfusões é a insuficiência

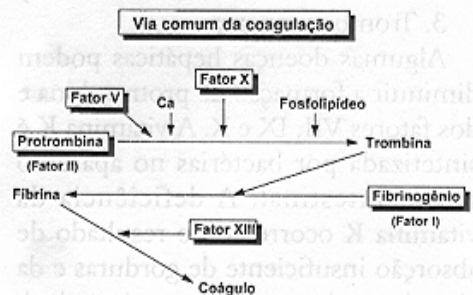


Fig. 6.10. Representa a via comum da coagulação do sangue, à partir da ativação do fator X (Stuart-Prower). O estímulo ativador inicial pode ter percorrido a via extrínseca, a via intrínseca ou ambas as vias. A coagulação sempre ocorre através aquelas vias, independente da natureza do estímulo inicial.

---

renal aguda, que, nessas circunstâncias, se acompanha de mortalidade superior a 50%. A *insuficiência renal aguda* é causada pela reação antígeno-anticorpo, com liberação acentuada de substâncias tóxicas que produzem intensa vasoconstrição renal. A hemólise

dos eritrócitos circulantes, a queda da pressão arterial, o fluxo renal reduzido e o débito urinário baixo, acompanham o quadro clínico. A vasoconstrição renal e o choque circulatório agem em conjunto, na origem da insuficiência renal.

As reações anafiláticas são o

resultado da ação das proteínas plasmáticas do doador, mas, algumas vezes, podem ser devidas aos anticorpos do receptor que reagem com os leucócitos do sangue transfundido, liberando inclusive a histamina dos basófilos.

## **TRANSMISSÃO DE DOENÇAS PELAS TRANSFUSÕES**

A transfusão de sangue coletado de portadores de diversas doenças pode contaminar o indivíduo receptor da transfusão. Um número de doenças pode ser transmitida pelas transfusões, das quais as mais importantes são: hepatites e outras viroses, malária, doença de Chagas, sífilis e AIDS ou SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida).

Alguns indivíduos são

portadores dos agentes causadores das doenças, mas não apresentam os seus sintomas ou sinais. São chamados de portadores sãos. Quando o sangue destes portadores é doado, transmite a doença ao receptor, quase sempre em uma forma aguda.

É imprescindível verificar a presença daquelas doenças, antes de liberar o sangue para a doação. Os portadores de vírus ou outros agentes infecciosos não podem ser doadores, em nenhuma circunstância.

Os doadores de sangue, em nosso meio, são habitualmente testados para a presença de malária, doença de Chagas, hepatites B e C, sífilis, e a presença do vírus HIV, causador da AIDS.

Na atualidade, a grande preocupação com a transmissão de doenças por transfusões, se

---

refere ao vírus da imunodeficiência adquirida (HIV). A contaminação via transfusões, nos anos oitenta, vitimou uma grande quantidade de hemofílicos e outros receptores, em todo o mundo. O vírus, aparentemente, pode permanecer no organismo por vários anos, sem que hajam manifestações da doença. Em determinadas circunstâncias, contudo, a doença pode se manifestar muito rapidamente, após a transfusão do sangue infectado pelo vírus.

Os elevados riscos da

transmissão de doenças pelas transfusões, tem estimulado as equipes ao desenvolvimento de protocolos especiais, visando à redução do uso de sangue, durante a cirurgia e a circulação extracorpórea.

## **CUIDADOS NA CIRCULAÇÃO EXTRACORPÓREA**

Os cuidados com o manuseio do sangue, visam proteger não apenas os pacientes, mas

também os profissionais que participam dos procedimentos.

Todos os indivíduos que manuseiam sangue, devem se precaver contra a possibilidade de transmissão de doenças. As hepatites B, C e D, por exemplo, tem contaminado incontáveis profissionais, entre cirurgiões, perfusionistas e enfermeiros de centro cirúrgico. Nos dias atuais, é altamente recomendável a vacinação preventiva de todo o pessoal do ambiente hospitalar, contra a hepatite B. O uso de luvas de látex além da máscara

facial, pelos perfusionistas, é eficaz na prevenção contra a inoculação acidental de agentes do sangue dos pacientes. As luvas devem ser usadas não apenas durante o preparo do material e da perfusão, mas durante todo o tempo de contato com os equipamentos, até o seu descarte final.

Em um estudo publicado em 1988, Williams e cols. relatam a incidência de 25% de infecção de cirurgiões pelo vírus da hepatite B. Fry, em 1993 discutiu a

---

estimativa de 250 óbitos dentre o pessoal hospitalar, no ano de 1992, em consequência de infecção por hepatite B. Kurusz, em recente pesquisa nos Estados Unidos, encontrou que 4,6% do total de perfusionistas em atividade contrairam doenças transmitidas pelo sangue, possivelmente pelo manuseio durante a perfusão.

Diversos estudos tem demonstrado a eficiência das medidas preventivas simples, para proteção do pessoal contra contaminação acidental.

A expansão do vírus HIV exigiu a introdução de novas rotinas de cuidados no ambiente hospitalar, que privilegia a proteção do pessoal que tem contato com os pacientes.

Além dos cuidados gerais contra o cruzamento de infecções, em casos de cirurgia de pacientes portadores do vírus HIV, recomenda-se, ao final do procedimento e antes do descarte dos equipamentos, circular no oxigenador, cardiotoraxia e circuitos usados, uma solução de formaldeído a 10%, com o objetivo de esterilizar o material que vai ser desprezado. Esta medida é um importante complemento na proteção contra infecção acidental do pessoal responsável pelo manuseio do lixo hospitalar.

## **HEMOSTASIA E**

## **COAGULAÇÃO DO SANGUE**

Normalmente o sangue flui no organismo em contato com o endotélio vascular. A fluidez do sangue depende, além da integridade do endotélio, da velocidade do fluxo sanguíneo, do número de células sanguíneas circulantes e, possivelmente, da presença de heparina como anticoagulante natural, produzido pelos mastócitos.

Quando o sangue sai do interior dos vasos, perde a fluidez, torna-se viscoso e em pouco tempo forma um coágulo que, posteriormente se retrai, organiza ou dissolve. Este é o fenômeno normal da *hemostasia*, que consiste de um conjunto de fenômenos que visam interromper a perda continuada de sangue.

Existem três mecanismos principais, que se destinam a interromper a perda de sangue através de um vaso lesado, e que constituem os alicerces da hemostasia. Esses mecanismos são: resposta vascular, atividade plaquetária e coagulação do sangue.

### **1. Resposta Vascular**

Quando um vaso sanguíneo é lesado, ocorre imediata contração da sua parede, que reduz o fluxo de sangue no seu interior, na tentativa de interromper a perda de sangue. A redução de calibre