

EFEITOS HEMODINÂMICOS COMPARADOS DE QUATRO AGENTES INOTRÓPICOS APLICADOS NO MODELO DE EDEMA PULMONAR PELO ÁCIDO OLEICO

J. FRAGATA, R. ANJOS, A. SÁ, M. MACEDO

Serviço de Cirurgia Cardiorábrica, Hospital de Santa Cruz, Lisboa.

RESUMO

Foram estudados 12 cães adultos anestesiados e ventilados com O₂ a 100%. Foram medidas directamente, ou calculadas: pressões arteriais sistémica média (PAS), pulmonar média (PAP), pulmonar encravada (PAPE) e auricular direita (PAD), e índices cardíaco (IC), de volume sistólico (IVS), de resistência vascular pulmonar (IRVP) e sistémica (IRVS), de trabalho ventricular direito (IWVD) e esquerdo (IWVE). Foi calculado o *shunt* intrapulmonar (QS/QT), a relação espaço morto/volume corrente (VD/VT), e a entrega de O₂ aos tecidos (O₂D1). Após uma avaliação de controle injectaram-se 0,08 ml/kg de ácido oleico, e ao fim de duas horas iniciaram-se as experiências. Usaram-se as seguintes drogas: Isoprenalina (0,5 µg/kg/min). Após uma avaliação basal cada droga foi perfundida durante 15 minutos, após os quais se efectuou nova avaliação. Realizou-se um total de 23 ensaios. Dos quatro agentes estudados o Salbutamol mostrou-se pouco eficaz como inotrópico e dilatador pulmonar; a Dopamina mostrou-se um potente agente inotrópico, mas teve acção vasoconstritora pulmonar e aumentou o IWVD; a Isoprenalina demonstrou ter propriedades vasodilatadoras sistémicas e pulmonares, mas agravou o QS/QT e o IWVD; a Dobutamina aumentou o IC, e diminuiu simultaneamente a PAP, baixando marcadamente o IRVP e o IWVD, sendo das quatro drogas a que agravou menos o QS/QT e maiores níveis de O₂D1 obteve.

SUMMARY

Compared hemodynamic effects of four inotropic agents in the canine oleic acid pulmonary edema

12 mongrel adult dogs, anesthetized and ventilated with 100% O₂ were studied. The following parameters were taken or calculated: mean systemic (PAS) and pulmonary (PAP) arterial pressures, pulmonary wedge (PAPE) and right atrial (PAD) pressures, and indexes of systolic volume (IVS), pulmonary (IRVP) and systemic (IRVS) vascular resistances, and right (IWVD) and left (IWVE) ventricular stroke work. We also calculated intrapulmonary shunt (QS/QT) and O₂ delivery (O₂D1). After a control evaluation, 0,08 ml/kg of oleic acid were injected, and 2 hours later the essays were performed. We used the following drugs: Isoprenaline (0,5 µg/kg/min); Dobutamine (10 µg/kg/min); Dopamine (10 µg/kg/min); Salbutamol (0,5 µg/kg/min). After a baseline evaluation, each drug was perfused for 15 minutes, after which a new evaluation was made. 23 essays were performed. We found Salbutamol quite ineffective as an inotropic drug and pulmonary vasodilator as well; Dopamine showed to be a powerful inotropic agent, but had also a pulmonary vasoconstrictive action, increasing IWVD; Isoprenaline showed systemic and pulmonary vasodilator activity, but increased QS/QT and IWVD; Dobutamine increased cardiac output, decreased PAP and markedly lowered IRVP and IWVD, being the drug to cause the lesser increase in QS/QT and the higher levels of O₂D1.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Insuficiência Respiratória Aguda do Adulto (IRAA) tem por base a lesão e subsequente falência da membrana alvéolo-capilar. Acompanha-se por vezes de alterações hemodinâmicas, quer no âmbito de um quadro de choque que a precedeu, quer no decurso da sua evolução, por repercussão hemodinâmica da disfunção respiratória.^{1, 2} Estas alterações culminam frequentemente num quadro de baixo débito cardíaco e resistência vascular pulmonar aumentada, e carecem de manejo ventilatório adequado e não raramente de agentes inotrópicos ou vasodilatadores para suporte hemodinâmico.³⁻⁹

A droga de suporte inotrópico ideal deverá aumentar o débito cardíaco, fazendo baixar as resistências vasculares pulmonar e sistémica e não agravando o *shunt* intrapulmonar, permitindo assim uma melhor entrega de O₂ aos tecidos.

A procura de um agente inotrópico que reunisse as condições referidas, e a quase inexistência de referências a esse respeito na bibliografia, são a razão de ser deste estudo, onde se avaliam comparativamente as acções cardio-respiratórias de quatro agentes inotrópicos de uso corrente — Dopamina, Dobutamina, Isoprenalina e Salbutamol — no modelo de insuficiência respiratória aguda induzida pelo ácido oleico no cão. Foi posta ênfase particular nas acções vasodilatadoras pulmonares.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 12 cães de ambos os sexos, com pesos entre 12 e 16 kg, tidos como saudáveis. Os cães foram anestesiados com tiopental sódico (Abbott), 30 mg/kg IV e paralisados com galamina (Vitória), 4 mg/kg. A anestesia foi mantida com doses de 4-5 mg/kg IV de tiopental e de 2 mg IV de galamina administradas a intervalos regulares, (30-60 min). Após a indução da anestesia os cães foram entubados e ventilados com O₂ a 100%, com um volume corrente de 15 ml/kg e frequência ventilatória de 20 ciclos/min (ventilador Blease). Os animais foram heparinizados com 100 UI/kg IV de heparina (Choay).

Os cães foram monitorizados com ECG (DII), através do qual se determinou a frequência cardíaca (FC).

Foram colocados cateteres na aurícula direita, através da jugular externa, e na aorta abdominal pela artéria femoral, tendo por esta via sido avaliada a pressão arterial sistêmica média (PAS) e colhidas amostras de sangue arterial. Foi colocado através da veia femoral um cateter Swan-Ganz 7F num dos ramos da artéria pulmonar, tendo sido posicionado através da monitorização das curvas de pressão. Foram obtidas por este cateter a pressão arterial pulmonar média (PAP) e a pressão arterial pulmonar enclavada (PAPE), e colhidas amostras de sangue venoso misto. As pressões foram medidas por meio de transdutores Bell & Howell, Ltd., ligados a um monitor de 6 canais Cambridge (Scientific Instruments, Ltd.) e calibrados por coluna de mercúrio e com o zero tomado a meia altura do tórax.

Os débitos cardíacos foram avaliados por termodiluição, por meio do cateter Swan-Ganz e de um computador de débitos cardíacos da Edwards Laboratories (9520-A), e com os quais foram também medidas as temperaturas centrais na artéria pulmonar.

Durante a experiência monitorizou-se o CO₂ no final da expiração, por meio de um analisador Datex Instrumentarium montado no circuito expiratório. Foram determinadas a PO₂, PCO₂, pH e hemoglobinemia das amostras de sangue arterial e venoso misto, tendo sido utilizados um analisador IL-1302 e um Coulter Counter S-PLUS IV.

A PaCO₂ foi mantida entre 35 e 45 mm Hg através da regulação da frequência respiratória. O pH foi conservado acima de 7,30 pela administração de bicarbonato de sódio quando necessário.

Para cada ensaio, e com base nos parâmetros medidos, foram calculados: índice cardíaco (IC); índice de volume sistólico (IVS); índices de resistência vascular pulmonar (IRVP) e sistêmica (IRVS); índices de trabalho ventricular direito (IWVD) e esquerdo (IWVE); *shunt* intrapulmonar (QS/QT); índice de entrega de oxigênio (O₂D1); *compliance* estática e relação espaço morto/volume corrente (VD/VT).

Os valores obtidos foram comparados com base nas médias e desvios-padrão, usando o teste *t* de Student, tendo ainda sido estabelecidas correlações lineares. Consideraram-se significativos os valores de *p* < 0,05.

Foram comparadas as ações das seguintes drogas: Iso-prenalina (Sterling) — 0,5 µg/kg/min; Dopamina (Andrade) — 10 µg/kg/min; Dobutamina (Lilly) — 10 µg/kg/min; Salbutamol (Glaxo) — 0,5 µg/kg/min. As drogas foram diluídas em soro fisiológico e administradas através da linha auricular direita, mediante o uso de uma bomba infusora LKB-ReCyChrom (4912-A).

Protocolo experimental

Após a avaliação de controle (15 minutos após a indução da anestesia) injectaram-se 0,08 ml/kg de ácido oleico na linha auricular direita. Decorridas duas horas para a instau-

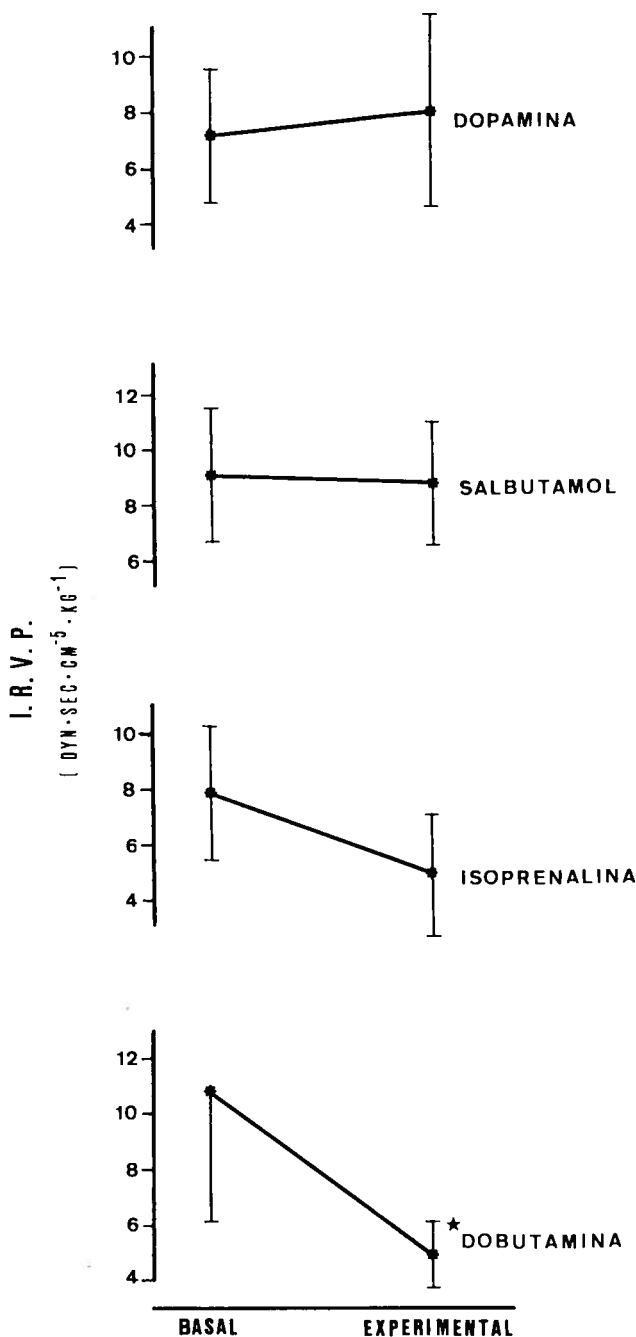


Figura 1: Índice de Resistência Vascular Pulmonar 2 horas depois da injeção de ácido oleico (Basal) e 15 minutos após a administração de cada uma das drogas (Experimental).

* — Diferente do basal — *p* < 0,05

ração e estabilização do edema pulmonar iniciou-se o período experimental pela ordem seguinte: Avaliação de base (B), administração de uma das drogas durante 15 minutos, seguida de nova avaliação — experimental (E); período de recuperação de 45 minutos antes de se iniciar um novo ciclo com outra das drogas.

Foi realizado um total de 23 ensaios, o que corresponde a cerca de 2 por animal. A ordem dos ensaios foi arbitrária. Após a última avaliação experimental o animal foi sacrificado com cloreto de potássio, 10 mEq IV. O tempo médio por experiência foi de 5 horas.

QUADRO 1 Efeitos dos quatro agentes estudados sobre as circulações sistêmica e pulmonar, e as trocas gasosas

		Isoprenalina	Dopamina	Dobutamina	Salbutamol
PAS	B	121 ± 31	97 ± 45	112 ± 36	149 ± 10
mm Hg	E	101 ± 29	105 ± 46	110 ± 47	124 ± 32
FC	B	143 ± 29	117 ± 15	133 ± 13	133 ± 10
bat/min	E	177 ± 29	143 ± 9 (★ ★)	153 ± 25	134 ± 13
IVS	B	1,18 ± 0,53	1,01 ± 0,34	1,04 ± 0,44	1,15 ± 0,63
ml/FC/kg	E	1,51 ± 0,83	1,22 ± 0,49	1,33 ± 0,39	0,93 ± 0,55
IC	B	163 ± 63	116 ± 38	136 ± 47	126 ± 81
ml/min/kg	E	252 ± 112	174 ± 69	197 ± 38 (★)	122 ± 68
IRVS	B	64 ± 27	64 ± 26	77 ± 43	112 ± 40
dyn.s.cm ⁻⁵ /kg	E	34 ± 11 (★)	47 ± 14	48 ± 26	96 ± 41
IWVE	B	2,03 ± 1,05	1,4 ± 0,9	1,44 ± 0,56	2,29 ± 1,34
g/kg	E	2,12 ± 1,21	1,86 ± 1,15	1,79 ± 0,66	1,48 ± 0,66
O ₂ D1	B	264 ± 10	205 ± 81	155 ± 74	181 ± 61
ml/min/kg	E	363 ± 11	287 ± 47	239 ± 106	173 ± 52
PAP	B	17,2 ± 4,3	11,9 ± 2,6	18,1 ± 4,8	16,1 ± 4,8
mm Hg	E	18,0 ± 5,9	19,5 ± 6,1 (★)	14,6 ± 5,4	14,4 ± 3,7
PAPe	B	2,5 ± 1,4	2,3 ± 2,1	2,2 ± 1,3	3,5 ± 2,4
mm Hg	E	3,8 ± 2,7	5,6 ± 2,4 (★)	2,7 ± 2,5	2,2 ± 1,9
IRVP ₋₅	B	7,8 ± 2,5	7,1 ± 2,4	10,7 ± 4,7	9,0 ± 2,4
dyn.s.cm ⁻⁵ /kg	E	4,9 ± 2,3	8,0 ± 3,6	4,9 ± 1,2 (★)	8,7 ± 2,2
IWVD	B	0,25 ± 0,13	0,12 ± 0,09	0,24 ± 0,13	0,21 ± 0,17
g/kg	E	0,32 ± 0,19	0,25 ± 0,13 (★)	0,23 ± 0,12	0,16 ± 0,13
QS/QT	B	42 ± 8	44 ± 18	44 ± 19	33 ± 8
%	E	51 ± 9	52 ± 19	46 ± 17	42 ± 11
VD/VT	B	39 ± 7	52 ± 6	46 ± 4	31 ± 9
%	E	37 ± 12	52 ± 12	45 ± 9	37 ± 7
PaO ₂	B	84,2 ± 19,2	79,7 ± 67	103,7 ± 75	123,8 ± 96
mm Hg	E	72,3 ± 19,2	101,2 ± 110	124,7 ± 115	84,8 ± 44

B - Valor basal (2 horas após Ácido Oleico)

E - Valor experimental (após administração das drogas).

Valores apresentados são média ± desvio padrão.

Diferente do basal: (★) - p < 0,05; (★ ★) - p < 0,01.

RESULTADOS (Quadro 1)

1. Ações sobre a circulação sistêmica

A PAS não se alterou significativamente para qualquer das drogas. A frequência cardíaca (FC) elevou-se significativamente com a Dopamina (22,2% - p < 0,01). Elevou-se também com a Isoprenalina (23,8%) quase atingindo significância (p < 0,1). A variação foi irrelevante para a Dobutamina e para o Salbutamol. O IVS elevou-se não significativamente entre 20 e 28% com a Isoprenalina, a Dopamina e a Dobutamina, e diminuiu 19% com a administração de Salbutamol. O IC elevou-se entre 45 e 54% com a Isoprenalina, a Dopamina e a Dobutamina, sendo a elevação significativa para esta última (p < 0,05) e a Dobutamina (38%). O IWVE baixou com o Salbutamol (35,4%), elevou-se com a Dopamina e a Dobutamina (entre 25 e 33%) e manteve-se constante com a Isoprenalina. A O₂D1 elevou-se especialmente com a Dobutamina (54%) e subiu na mesma proporção com a Isoprenalina e a Dopamina (40%), não tendo variado com o Salbutamol.

2. Efeitos vasculares pulmonares

A PAP diminuiu com a Dobutamina (20%) e com o Salbutamol (10,6%), mantendo-se com a Isoprenalina e elevando-se significativamente com a Dopamina (64% - p < 0,05). O IRVP baixou significativamente com a Dobutamina (54% - p < 0,02), baixando também com a Isoprenalina (37%), quase atingindo significância (p < 0,1). O IRVP manteve-se com o Salbutamol (22%) e com a Dobutamina (15%), tendo aumentado com a Isoprenalina (28%) e mais marcadamente com a Dopamina (110% - p < 0,05), Fig. 1.

3. Efeitos sobre as trocas gasosas

O QS/QT elevou-se com todas as drogas, sendo a elevação menos marcada com a Dobutamina (4,5%), e situando-se entre 18 e 27% nas três drogas restantes. A VD/VT manteve-se sensivelmente igual com a Dopamina, Dobutamina e Isoprenalina, baixando com o Salbutamol (20%).

DISCUSSÃO

O modelo de edema pulmonar pelo ácido oleico é uma forma de microembolismo gordo em que há aumento da permeabilidade microvascular pulmonar por mecanismo não completamente esclarecido, que parece assentar numa das seguintes formas: oxidação directa por ácidos gordos biologicamente activos,¹⁰⁻¹² mediação plaquetária, ou prostaglandínica.¹³ Cria-se assim uma situação de edema pulmonar de permeabilidade aumentada, permitindo a acumulação de água no interstício e alvéolos, com a consequente redução da *compliance* e aumento do *shunt* intrapulmonar. Para além das alterações respiratórias, o ácido oleico provoca efeitos hemodinâmicos que se traduzem por uma redução do débito cardíaco, do IVS e das pressões de enchimento ventriculares, com elevação do IRVS e do IRVP.¹⁴ A avaliação das curvas de pressão/volume do ventrículo esquerdo sugeriu disfunção ventricular esquerda, de fisiopatologia mal esclarecida.⁷

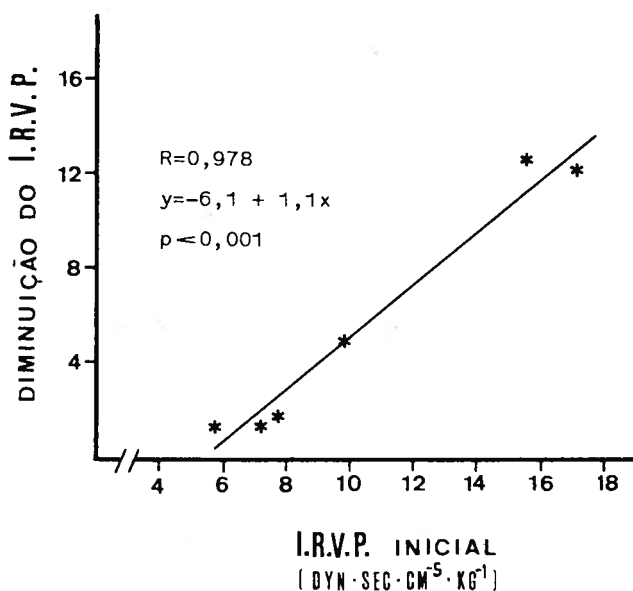


Figura 2: Correlação entre o Índice de Resistência Vascular Pulmonar inicial (2 horas depois da injeção de ácido oleico) e a sua diminuição 15 minutos após administração de Dobutamina (10 µg/kg/min).

A elevação da resistência vascular pulmonar pode ocorrer no âmbito da acumulação de água no interstício e alvéolos, por compressão mecânica,¹⁵ a qual seria controlável por pressão positiva de ventilação e PEEP e/ou diuréticos, não respondendo à terapêutica vasodilatadora. Pode ainda ocorrer por vasoconstrição motivada por hipóxia ou acidose, condições estas não contempladas no presente estudo. Uma outra causa para o aumento do IRVP na IRAA é a amputação anatómica do leito vascular por micro-agregados celulares¹³ ou por microtrombose no contexto da coagulação intravascular disseminada.^{16, 17} Estas formas são irreversíveis e não cabem no âmbito do presente estudo. Por fim, outra causa de aumento do IRVP é a mediação por agentes vasoactivos constritores, sendo esta controlável por drogas vasodilatadoras.

Na IRAA induzida pelo ácido oleico o aumento do IRVP deve-se por um lado à compressão mecânica pelo edema¹⁵ e por outro a fenómenos vasoactivos, quer por hipóxia local ao nível de unidades ventilatórias preenchidas por edema, quer por provável mediação prostaglandínica.¹³

A nossa experiência, à semelhança da de outros em doentes com IRAA,¹⁸ permite acumular provas indirectas da existência dessa vasomotricidade pulmonar, através da baixa da resistência vascular pulmonar com o uso de Dobutamina e de Isoprenalina. Estas provas são consubstanciadas pela correlação elevada entre o IRVP basal e a redução do IRVP conseguida quer com a Dobutamina ($R=0,98 - p<0,001$) (Fig. 2), quer com a Isoprenalina ($R=+0,59$).

Das drogas correntemente utilizadas na IRAA o nitroprusiato reúne condições de acção hemodinâmica ideal:^{3, 6, 19-21} promove aumento do IC por acção vasodilatadora sobre as redes pulmonar e sistémica, reduzindo simultaneamente o *afterload* e melhorando neste modelo as curvas de pressão/volume do ventrículo esquerdo.⁷ Reduz também o *preload*, baixando a pressão da aurícula esquerda, como convém nos casos de aumento da permeabilidade microvascular pulmonar. A sua acção vasodilatadora pulmonar provoca abolição do mecanismo normal de regulação circulatória pulmonar que é a vasoconstrição local de resposta à hipóxia, agravando o *shunt* intrapulmonar por perfusão de unidades respiratórias não ventiladas devido ao edema, e contribuindo assim para uma redução no benefício real de um agente inotrópico — o aumento da entrega de O₂ aos tecidos.^{3, 7, 20}

Foram recentemente ensaiadas no modelo de ácido oleico a hidralazina e o nitroprusiato²² com vantagens para a primeira, por não deteriorar o *shunt* intrapulmonar e devido a possível melhor acção hemodinâmica em situações de aumento agudo do IRVP.

As drogas por nós utilizadas tiveram comportamentos diferentes no respeitante às suas acções sobre a circulação pulmonar, o ventrículo direito e as trocas gasosas. Assim, a Dobutamina mostrou-se mais eficaz como vasodilatadora pulmonar do que a Isoprenalina, droga classicamente descrita como dilatadora.^{23, 24} Para além disso, a Dobutamina baixou acentuadamente o IWVD, ao contrário da Isoprenalina, que o aumentou marcadamente. Esta variação justifica-se pelo facto de, para uma igual variação do IVS, a Dobutamina ter reduzido acentuadamente a PAP, ao contrário da Isoprenalina, que não a alterou.

A Dopamina, utilizada largamente em doentes em choque e IRAA, tem efeitos não coincidentes sobre a circulação pulmonar, sendo para uns vasodilatadora,^{8, 23, 25, 26} para outros não alterando a resistência vascular pulmonar²⁷ ou sendo ainda vasoconstritora.^{19, 24} Pensamos que tal se deva nos casos experimentais ao tipo de receptores predominantes na árvore vascular dos diferentes animais, e nos casos humanos à situação hemodinâmica de base e à natureza do aumento da resistência vascular pulmonar (que se enxerta ou não em redes vasculares normais) bem como à dose de Dopamina ministrada. No presente modelo esta droga teve uma clara acção vasoconstritora, aumentando o IC, a PAP, o IRVP e o IWVD.

O Salbutamol baixou a PAP e o IWVD discretamente, e não teve acção efectiva sobre o IRVP, demonstrando possuir fracos efeitos hemodinâmicos nestas situações, à semelhança do verificado por outros.²⁸

A acção das drogas inotrópicas e vasodilatadoras sobre o QS/QT é em geral deletéria:^{3, 26, 29} por um lado aumentam o débito cardíaco, perfundindo maior número de unidades respiratórias mal ventiladas; por outro lado, se possuem actividade vasodilatadora pulmonar, bloqueiam o mecanismo normal de vasoconstrição por resposta à hipóxia em inúmeros sectores respiratórios mal ventilados, que assim passam a ser perfundidos, agravando o *shunt*. Por outro lado ainda, a estimulação dos receptores pulmonares efectuada por algumas destas drogas parece estar associada ao aumento de

permeabilidade microvascular pulmonar, provavelmente por mediação leucocitária,³⁰⁻³² conduzindo a maior grau de edema pulmonar e deteriorando o *shunt* por acumulação de água. Ainda que a subida do QS/QT traduza agravamento das trocas gasosas, o aumento do IC induzido por estas drogas inotrópicas permite assegurar uma melhoria da entrega de oxigénio aos tecidos. O QS/QT é pois um mau indicador da evolução terapêutica da IRAA na presença de drogas vasodilatadoras pulmonares. No nosso estudo, todas as drogas utilizadas agravaram o *shunt*, agravamento esse que não pode ser atribuído à degradação progressiva do modelo, dado que ocorre num período de 15 minutos e porque a evolução do *shunt* é estável entre as 2 e as 4 horas do modelo de ácido oleico utilizado.^{6, 14} Não houve correlação entre o aumento do débito cardíaco e o *shunt* intrapulmonar. O QS/QT elevou-se mais com a Isoprenalina, e Dopamina e o Salbutamol, e menos com a Dobutamina. É curioso notar que com a Dobutamina, a droga de maior acção vasodilatadora e que provocou o maior aumento do débito cardíaco, o aumento do *shunt* intrapulmonar foi mínimo (5%). Torna-se difícil, à luz dos dados presentes, justificar um aumento tão discreto face às propriedades vasodilatadoras da Dobutamina.³³

A não degradação do PaO₂ no grupo da Dobutamina e a melhoria imposta ao débito cardíaco traduziu-se num elevado nível de O₂D1, nível semelhante ao atingido pela Dopamina, amina que no entanto sob o ponto de vista pulmonar se mostrou muito deletéria, aumentando o IWVD e o IRVP, à semelhança do verificado por outros.^{24, 26}

O VD/VT manteve-se igual com a Isoprenalina, a Dobutamina e a Dopamina, não se reduzindo com a melhoria da perfusão pulmonar nas drogas dilatadoras. No caso do Salbutamol, o VD/VT reduziu-se 20%, muito provavelmente pela sua acção broncodilatadora.

Face ao exposto, e na certeza de que a extrapolação destes dados para o ser humano é incerta, ficamos com a noção da selectividade das aminas de suporte inotrópico para as diferentes redes vasculares, e do cuidado a ter na selecção da droga que melhor suporte forneça, com base na maior entrega de oxigénio aos tecidos e na menor deterioração da função pulmonar, no seu binómio resistência vascular pulmonar/*shunt* intrapulmonar.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Laboratório Sanitas e ao Sr. Carlos Lopes o apoio concedido para a realização do presente trabalho.

Igual agradecimento se deve ao Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Santa Cruz.

BIBLIOGRAFIA

- WOOD LDH.; PREWITT RM.: Cardiovascular management in acute hypoxemic respiratory failure. *Am. J. Cardiol* 1981; 47: 963-972.
- ZIMMERMAN GA.; MORRIS AH.; LENGI ZA.: Cardiovascular alterations in the adult respiratory distress syndrome. *Am. J. Med.* 1982; 73: 25-34.
- COLLEY PS.; CHENEY FW.; HLASTALA MP.: Ventilation-perfusion and gas exchange effects of sodium nitroprusside in dogs with normal and edematous lungs. *Anesthesiology* 1979; 50: 489-495.
- FENNEL WH.: Afterload reduction in the therapy of heart failure. *Texas Heart Inst. J.* 1982; 9(1): 61-69.
- LEE KY.; MOLLOY DW.; SLYKERMAN L.; PREWITT RM.: Effects of hydralazine and nitroprusside on cardiopulmonary function when a decrease in cardiac output complicates a short term increase in pulmonary vascular resistance. *Circulation* 1983; 68(6): 1299-1303.
- PEARL RG.; ROSENTHAL MH.; ASHTON JP.: Pulmonary vasodilator effects of nitroglycerin and sodium nitroprusside in canine oleic acid induced pulmonary hypertension. *Anesthesiology* 1983; 58: 514-518.
- PREWITT RM.; MCCARTHY J.; WOOD LDH.: Treatment of acute low pressure pulmonary edema in dogs. *J. Clin. Invest.* 1981; 67: 409-418.
- RHODES GR.; TAYLOR M.; NEWELL JC.; SHAH DM.; SCOVILLE WA.; POWERS SR.: Effects of dopamine, ethanol and mannitol on cardiopulmonary function in patients with adult respiratory distress syndrome. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1981; 82: 203-210.
- RICH S.; MARTINEZ J.; LAM W.; LEVY PS.; ROSEN KM.: Reassessment of the effects of vasodilator drugs in primary pulmonary hypertension: Guidelines for determining a pulmonary vasodilator response. *Am. Heart. J.* 1983; 105: 119-127.
- FARRUKH IS.; SUMMER WR.; MICHAEL JR.; GURTNER GH.: Anti-inflammatory agents and vasodilators reduce lung weight gain and fluid flux in oxidant lung damage. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1983; 127(4) Supl: 301.
- JONES JG.; MINTY BD.; BEELEY JM.; ROYSTON D.; CROW J.; GROSSMAN RF.: Pulmonary epithelial permeability is immediately increased after embolisation with oleic acid but not with neutral fat. *Thorax* 1982; 37: 169-174.
- MAGGI JC.; BARZILAY Z.; TRAYSTMAN RJ.; ROGER MC.; GURTNER G.: Inhibitory effect of antioxidants on intralipid induced pulmonary vasoconstriction. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1983; 127(4) Supl: 302.
- HECHTMAN HB.; DUVAL HD.; MATHIESON MA.; STEMP LI.; VALERI RC.; SHEPRO D.: Prostaglandin and thromboxane mediation of cardiopulmonary failure. *Surg. Clin. North. Amer.* 1983; 63(2): 263-283.
- FRAGATA J.; ANJOS R.; SÁ A.; MACEDO, M.: Evolução dos parâmetros hemodinâmicos e gasimétricos no edema pulmonar pelo ácido oleico. Comunicação ao II Congresso da Sociedade Portuguesa de Cuidados Intensivos. Espinho, 1983.
- ALI J.; DUKE K.; WOOD LDH.: The mechanical effects of edema on pulmonary perfusion distribution. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1983; 127(4) Supl: 314.
- GREENE R.; ZAPOL WM.; SNIDER MT.; REID L.; SNOW R.; O'Onnel RS.; NOVELLINE R.: Early bedside detection of pulmonary vascular occlusion during acute respiratory failure. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1984; 124: 593-609.
- ZAPOL WM.; SNIDER MT.: Pulmonary hypertension in severe acute respiratory failure. *N. Engl. J. Med.* 1977; 296: 476-480.
- SNIDER MT.; RIE MA.; LAUER J. et AL.: Normoxia pulmonary vasoconstriction in ARDS: detection by sodium nitroprusside in isoproterenol infusion. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1980; 121 Supl.: 191.
- BIXLER TJ.; GOTT VL.; GARDNER TJ.: Reversal of experimental pulmonary hypertension with sodium nitroprusside. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1981; 81: 537-545.
- HILL AB.; SYKES MK.; REYES A.: A hypoxic pulmonary vasoconstrictor response in dogs during and after infusion of sodium nitroprusside. *Anesthesiology* 1979; 50: 484-488.

21. PREWITT RM.; OPPENHEIMER L.; SUTHERLAND JB.; WOOD LDH.: Acute effects of nitroprusside on hemodynamics and oxygen exchange in patients with hypoxemic respiratory failure. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1980; 121: 179.
22. HARRISON WD.; RAIZEN M.; GHIGNONE M.; GIRLING L.; PREWITT R.: Treatment of canine low pressure pulmonary edema: nitroprusside versus hydralazine. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1983; 128: 857-861.
23. HOLLOWAY EL.; STINSON EB.; DERBY GC.; HARRISON DC.: Action of drugs in patients early after cardiac surgery. I-Comparison of isoproterenol and dopamine. *Am. J. Cardiol.* 1975; 35: 656-659.
24. MENTZER RM.; ALEGRE CA.; NOLAN SP.: The effects of dopamine and isoproterenol on the pulmonary circulation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1976; 71: 807-814.
25. FLAMMANG D.; SEBASTIAN PH.; BOUVAIN Y.: Étude hemodynamique de la dopamine employée dans les cardiopathies chroniques et dans le choc cardiogénique compliquant l'infarctus aigu du miocarde. *Ann. Anesth. Fr.* 1975; 16: 669-672.
26. JARDIN F.; GURDJIAN F.; DESFONDS P.; MARGAIRAZ A.: Effect of dopamine on intrapulmonary shunt fraction and oxygen transport in severe sepsis with circulatory and respiratory failure. *Critic. Care Med.* 1979; 7: 273-277.
27. WILSON RF.; SIBBALD WJ.; JAANIMAGI JL.: Hemodynamic effects of dopamine in critically ill septic patients. *J. Surg. Res.* 1976; 20: 163-172.
28. WYSE SD.; GIBSON DG.; BRAINTHWAITTE MA.: Hemodynamic effects of salbutamol in patients needing circulatory support after open heart surgery. *Brit. Med. J.* 1974; 3: 502-503.
29. GOMES M.; CABRAL J.; FRAGATA J.; BASTOS P.; NUNES R.; BRANCO D.: Correlação entre os níveis séricos de adrenalina, noradrenalina e dopamina durante C.E.C. e as lesões de microcirculação pulmonar observadas após cirurgia intracardiaca. II Congresso Internacional de Patologia Respiratória. Figueira da Foz, 1981. Abstract Book: 84.
30. EIERMANN GJ.; DICKLEY BF.; THRALL RS.: Polymorphonuclear leukocyte participation in acute oleic acid induced lung injury. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1983; 128: 845-850.
31. FRAGATA J.; BASTOS PT.; AZEVEDO ML.; FRAGATA I.; MIRANDA AL.; GOMES MR.; MACEDO M.: The effects of epinephrine on lung vascular permeability. Joint International Cardiovascular and Thoracic Surgical Conference. Stockholm, 1982; Abstract Book, C 139.
32. MOTULSKY HJ.; INSEL PA.: Adrenergic receptors in man — Direct identification, physiologic regulation and clinical alterations. *N. Engl. J. Med.* 1982; 307: 18-29.
33. SAKAMOTO T.; YAMADA T.: Hemodynamic effects of dobutamine in patients following open heart surgery. *Circulation* 1977; 55: 525-533.

Pedido de separatas: J. Fragata
Serviço de Cirurgia Cardiorácica
Hospital de Santa Cruz
2795 Linda-a-Velha.
Portugal.