

Cesar Uehara *
Helio Romaldini **
José Eduardo Afonso ***
Manuel Lopes dos Santos ****
Octávio Ribeiro Ratto *****

FISIOPATOLOGIA DO EDEMA PULMONAR
POR AUMENTO DA PERMEABILIDADE
MICROVASCULAR. ESTUDO EXPERIMENTAL
EM CÃES

Os autores investigaram a fisiopatologia do edema pulmonar produzido por aumento da permeabilidade microvascular, através da administração endovenosa de aloxana em 10 cães anestesiados com pentobarbital sódico, curarizados, entubados e ventilados com respirador ciclado pela pressão.

Foram determinadas as seguintes variáveis: pressão coloidosmótica das proteínas do plasma, diferença entre as pressões coloidosmótica e hidrostática capilar pulmonar; pressão média arterial sistêmica; pressão média da artéria pulmonar; pressão hidrostática capilar pulmonar e hematócrito, em condições basais e após 30 e 120 minutos da administração de aloxana, (75 mg/Kg).

São descritas as várias condições em que o edema pulmonar se pode desenvolver. Foi observada queda da pressão coloidosmótica plasmática, aos 120 minutos considerada determinante no aparecimento do edema. Estando ausentes outras causas capazes de diminuí-la, foi atribuída ao aumento da permeabilidade microvascular. A infusão excessiva de cristalóides poderia afetar a pressão coloidosmótica, porém a elevação do hematócrito descarta essa hipótese.

Observou-se, aos 30 e 120 minutos, uma diminuição da relação pressão coloidosmótica/pressão hidrostática capilar pulmonar, que poderia ter sido um fator adjuvante no estabelecimento do edema pulmonar em alguns cães. A pressão capilar pulmonar não apresentou grandes elevações, mas poderia ter participado na formação do edema, pois, na presença de lesão da membrana microvascular, pequenos aumentos da PCP facilitam o fluxo de líquidos ou proteínas através de sua parede.

Durante muitos anos, discussões sobre o edema pulmonar basearam-se na suposição de que o líquido passava diretamente dos capilares para os alvéolos pulmonares. Assim, edema pulmonar seria sinônimo de edema alveolar¹. Estudos recentes revelaram que o acúmulo de líquido nos alvéolos ocorre em estágio tardio da doença. A anormalidade inicial, em todos os tipos de edema pulmonar, é uma alteração no fluxo de líquido e proteínas para o espaço intersticial pulmonar².

Quatro fatores regem o movimento do líquido extravascular dos pulmões¹: as forças intravasculares, as extravasculares, a membrana alvéolo-capilar e o mecanismo de remoção de líquido.

Nos capilares, a pressão hidrostática capilar age no sentido de impulsionar água para fora do capilar e a pressão coloidosmótica das proteínas plasmáticas tende a retê-la no interior do vaso³. As forças extravasculares a serem consideradas são a pressão hidrostática e a pressão coloidosmótica do espaço intersticial, que age favorecendo o fluxo de líquido intravascular para o interstício. A pressão hidrostática perimicrovascular atua dessa maneira por ser inferior à atmosférica e mais negativa que a pressão pleura⁴⁻⁶. A negatividade dessa pressão, em condições normais, provavelmente, está relacionada com a capacidade de sucção de líquido no interstício pelos linfáticos. Até o presente momento, as forças exercidas pela

Trabalho realizado na Disciplina de Pneumologia do Departamento de Medicina da Escola Paulista de Medicina. Bolsista do CNPq.

* Doutor em Medicina da Disciplina de Pneumologia.

** Professor-Adjunto da Disciplina de Pneumologia. Bolsista da FAPESP.

*** Professor-Adjunto da Disciplina de Pneumologia. Bolsista do CNPq.

**** Professor-Adjunto. Chefe da Disciplina de Pneumologia. Bolsista do CNPq.

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

pressão alveolar e pelo surfactante não foram passíveis da quantificação.

A integridade da membrana alvéolo-capilar é importante para a manutenção do equilíbrio de líquido nos pulmões. O epitélio alveolar, mais do que o endotélio vascular, impede a passagem das moléculas solúveis em água da luz capilar para os espaços alveolares⁷⁻⁹. O transporte de proteínas, água ou outras moléculas através das paredes dos capilares pulmonares pode ocorrer por diferentes vias¹⁰⁻¹⁵. A alteração da permeabilidade microvascular constitui o principal mecanismo de formação do edema pulmonar não cardiogênico^{9,16-27}.

Os vasos linfáticos desempenham papel importante na remoção de líquido nos pulmões. Em condições normais, água e proteínas escapam do espaço intravascular para o interstício pulmonar e, por diferença de pressão, movem-se do espaço perimicrovascular para os vasos linfáticos e daí são impulsionadas em direção ao hilo pulmonar pelos movimentos respiratórios²⁷⁻³⁰.

O equilíbrio entre as forças hidrostáticas é importante na remoção de líquido nos pulmões. Um ou de ambos os fatores ocorrendo, em consequência, passagem de líquido dos capilares para o interstício pulmonar e daí, em direção aos espaços aéreos dos pulmões, caracterizando o edema pulmonar.

O objetivo desta pesquisa é estudar a relação entre estas forças no edema pulmonar por aumento da permeabilidade microvascular. Para tanto, utilizamos a aloxana, cujo efeito farmacológico predominante é a alteração da permeabilidade da membrana microvascular^{26,31-36}.

MATERIAL E MÉTODOS

Utilizamos 10 cães mestiços, procedentes do Biotério Central da Escola Paulista de Medicina, com pesos entre 11,7 e 23,7 kg (média 15,9 kg). Cada cão foi seu próprio controle quanto às alterações funcionais.

Os cães foram curarizados, anestesiados com pentobarbital sódico (20,0 mg/kg, por via venosa) e colocados na goteira de Claude-Bernard, em decúbito dorsal. Doses suplementares de anestésico foram administradas no decorrer da experiência, para manter os animais adequadamente anestesiados^{37,38}.

A seguir, entubamos os cães com cânula orotraqueal, provida de balão de insuflação e ventilamos com respirador ciclado a pressão (Bird Mark 7). Mantivemos os cães com volume corrente de 20,0 ml/kg de peso corpóreo e frequência respiratória de¹²⁻¹⁴ respirações por minuto; os respiradores foram conectados a uma fonte de ar comprimido. O volume corrente foi medido com o respirômetro de Wright, da British Oxygen Company, acoplado à saída expiratória da válvula do respirador³⁸.

Em seguida, foi dissecada a artéria e a veia femoral e introduzido um cateter siliconizado Lehman n.º 8, conectado a uma torneira de três vias. Essas vias foram utilizadas para medidas de pressão, colheitas de amostras sangüíneas, hidratação e administração da aloxana. Também dissecamos a veia externa, por onde introduzimos um cateter de Swan-Ganz,

de duplo lume, calibre 5F, com balão de 0,8 ml de capacidade que, com o auxílio da radioscopia, foi colocado ao nível de um ramo a artéria pulmonar.

Por fim, os cães foram colocados em decúbito ventral e aguardou-se um período de estabilização de 30 min, quando foram medidas as variáveis hemodinâmicas e amostras de sangue para exames de laboratório. Essas foram consideradas como condições basais do experimento.

Depois administramos, por via venosa, aloxana, na dose de 75 mg/kg de peso, diluída em 10 ml de soro fisiológico.

As variáveis foram novamente medidas aos 30 e 120 min após a infusão. Durante o experimento, uma infusão de Ringer-Lactato, forneceu uma quantidade de líquido igual àquela habitualmente estimada para perdas³⁹.

No final do experimento, os cães foram sacrificados com cloreto de potássio e retirado o conteúdo da cavidade torácica para pesagem dos pulmões, para secagem do pulmão esquerdo e para a realização de estudos morfológicos.

O peso do pulmão esquerdo foi considerado como peso úmido. Em seguida, o pulmão esquerdo foi insuflado com uma pressão de 30 cm de H₂O, durante 48h, obtendo-se, assim o peso seco do pulmão. O peso úmido foi relacionado com o peso seco para quantificar o edema pulmonar.

A concentração do total de proteínas plasmáticas foi determinada pela técnica do biureto e expressa em g/100 ml.

A pressão coloidosmótica das proteínas do plasma (II mv) foi estimada pela fórmula⁴⁰. $II\ mv = 2,1C + 0,16C^2 + 0,009C^3$ onde: C é concentração das proteínas plasmáticas, em g/100ml; 2,1 C = representa a lei de Van't Hoff; 0,16 C² e 0,009C³ representam os desvios da lei de Van't Hoff causados pelo efeito Donnan e pela interação proteína-proteína.

A diferença entre as pressões coloidosmóticas e hidrostática (II mv – PCP) foi estimada pela subtração da pressão hidrostática capilar da II mv e expressa em mm Hg.

A pressão média arterial sistêmica (PMAS), a pressão média da artéria pulmonar e a pressão hidrostática capilar pulmonar (PCP) em mm Hg foram determinadas conectando a um transdutor de pressão Stathan P23DB, os cateteres introduzidos: na artéria femoral (para a PMAS); num ramo da artéria pulmonar (para a PMAP) e num ramo terminal da artéria pulmonar, com balão insuflado para PCP). As curvas foram registradas, em fisiógrafo Beckman R 411.

O hematócrito: determinado pelo método micrométrico e expresso em porcentagem.

Utilizamos a análise de variância para comparar as médias das variáveis estudadas nos tempos considerados. Essa análise, quando significativa, foi complementada pelo teste de Tukey. Fixamos em 0,05 o nível de significância.

RESULTADOS

Os resultados encontram-se nos quadros I e II.

Quadro I - Pressão colodossmótica das proteínas plasmática (π_{mv}) em mmHg; diferentes entre a pressão oncótica e hidrostática (π_{mv} -PCP) em mmHg; pressão média arterial sistêmica (PMAS) em mmHg; pressão hidrostática capilar pulmonar (PCP) em mmHg; hematócrito (Htc) em condições basais (CB), 30 e 120 min após a administração endovenosa de aloxana e relação peso úmido/peso seco (PU/PS) dos pulmões após o sacrifício dos animais nos 10 cães utilizados no experimento.

N.º do cão	PU/PS	CB	π_{mv} 30'	120'	CB	π_{mv} PCP 30'	120'	CB	PMAS 30'	120'	CB	PCP 30'	120'	CB	Htc 30'	120'
01	7,51	19,3	18,3	17,0	7,8	4,8	3,5	160	150	180	11,5	13,5	13,5	42	43	52
02	8,92	25,6	21,8	17,0	18,6	8,3	9,0	120	60	130	7,0	13,5	8,0	38	54	56
03	6,61	24,5	21,8	21,8	17,0	11,8	6,8	180	170	170	7,5	10,0	15,0	40	40	45
04	4,37	16,0	13,1	9,3	10,5	6,8	3,0	1,50	120	100	5,5	6,3	6,3	36	35	35
05	7,90	16,0	15,2	13,9	8,5	2,7	5,2	150	140	160	7,5	12,5	8,7	36	62	62
06	4,37	16,0	14,8	15,2	10,0	5,8	7,7	150	150	150	6,0	9,0	7,5	37	45	45
07	6,66	35,6	32,3	22,9	29,6	23,8	7,9	140	120	130	6,0	8,5	15,0	36	40	41
08	4,80	33,6	21,8	20,3	25,6	14,3	12,8	135	140	120	8,0	7,5	7,5	46	48	41
09	4,19	22,9	21,8	21,3	14,4	13,3	1,8	130	140	130	8,5	8,5	13,5	37	40	40
10	4,08	26,2	23,9	25,6	21,2	17,4	18,6	150	150	160	0	6,5	7,0	29	35	40
Média \bar{X}	5,94	23,5	20,1	18,4 *	16,3	10,9 *	8,2 *	146,5	134,0	143,0	7,2	9,5	10,2 *	37,7	44,2 *	45,7 *
Desvio padrão	1,79	7,0	5,5	4,8	7,4	6,5	4,6	16,6	29,8	24,9	1,8	2,7	3,5	4,4	8,5	8,4
F cacl			9,02 *			13,59 *			1,63			4,91 *			6,36 *	
F crit			3,55			3,55			3,55			3,55			3,55	
Médias diferentes pelo teste de Tukey		X	>	X	X	>	X				X	<	X	X	<	X
			CB	120	CB		30'				CB		120'	CB		30'
					X	>	X							X	<	X
					CB		120'							CB		120'

Quadro II - Pressão média da artéria pulmonar (PMAP) em mmHg, em Condições basais (CB), durante (I) e aos 5, 10, 15, 20, 30 e 120 min após administração endovenosa da aloxana aos 10 cães usados no experimento.

N.º do cão	CB	I	5'	10'	15'	20'	30'	120'
01	22,5	36,0	20,0	20,0	20,5	20,5	21,5	23,0
02	15,0	33,0	28,0	25,0	22,5	30,0	20,0	13,5
03	15,0	30,0	27,0	19,0	22,0	22,0	17,5	20,8
04	13,5	50,0	20,0	15,0	15,0	15,0	15,5	15,0
05	24,0	76,0	39,0	29,0	30,0	30,0	28,5	30,0
06	13,5	44,0	15,0	13,5	17,0	15,0	13,5	18,8
07	16,0	30,0	25,0	20,0	20,0	20,0	20,0	18,8
8	17,5	30,0	30,0	22,5	21,5	28,5	25,0	15,0
09	15,0	22,5	18,5	18,5	18,7	18,7	17,5	22,5
-								
X	16,6	35,7*	23,7	19,6	19,9	21,3	19,4	19,2
DP	3,4	12,2	7,5	4,9	4,7	6,2	4,4	4,6
F = 12,68*		F = 2,25						

Pelo teste de Tukey $X >$ do que todas as outras médias

DISCUSSÃO

Em condições normais, há um fluxo contínuo de líquido e de proteínas do leito vascular para o interstício e retorno dos mesmos aos vasos sanguíneos através da drenagem linfática. Duas equações básicas de transporte descrevem o movimento de água e solutos: a de transporte de líquido e a de transporte de solutos^{41,42}.

A equação de transporte de líquido de Starling⁴³ é a seguinte: $Q_f = K_f [(P_{mv} - P_{pmv}) - s (mv - \Pi_{pmv})]$ onde Q_f é o fluxo de líquidos transvascular; K_f , a condutância do líquido (coeficiente de filtração); P_{mv} , a pressão hidrostática no lume microvascular; P_{pmv} , a pressão hidrostática no espaço intersticial; s , o coeficiente de reflexão (a efetividade da membrana em impedir o fluxo de soluto comparada com o fluxo de água; $s = 0$ para as pequenas moléculas e $= 1$ para proteínas plasmáticas); Π_{mv} , a pressão coloidosmótica no lume microvascular e Π_{pmv} , a pressão coloidosmótica no espaço intersticial.

Essa equação descreve o fluxo através da membrana sob condições normais; o transporte realiza-se por fluxo por convecção.

A equação de Starling não é suficiente para descrever o edema por aumento da permeabilidade sendo necessária a equação do transporte de solutos: $Q_p = w (\Pi_{mv} - \Pi_{pmv}) + (1 - w) C_p Q_f$ onde Q_p é o fluxo de proteínas w , o coeficiente de permeabilidade para difusão das proteínas e C_p , a concentração média de proteínas.

O edema pulmonar pode desenvolver-se sob várias condições: com o aumento da pressão microvascular (edema hemodinâmico), com a diminuição da pressão coloidosmótica, com a associação das duas situações, ou por aumento da permeabilidade microvascular.

A análise das equações que regem o fluxo de líquido e proteínas nos pulmões mostra que o coeficiente de reflexão (w) é o principal fator que deve ser considerado para diferenciar o edema hemodinâmico daquele por aumento da permeabilidade microvascular.

No edema hemodinâmico, a membrana atua como barreira efetiva para o equilíbrio das proteínas e w aproxima-se de 1. Assim, as forças primárias que podem levar a um aumento no fluxo de proteínas e líquido são a diferença entre as pressões hidrostática e coloidosmótica e o coeficiente de filtração (Kf). O aumento na pressão hidrostática leva à filtração de maior quantidade de líquido do que de proteínas. Em conseqüência, a pressão coloidosmótica perimicrovascular diminui, determinando um aumento na diferença das pressões coloidosmóticas entre os compartimentos (I_{imv} e I_{pmv}). Isto atua como um mecanismo “feedback” negativo, diminuindo a filtração de líquido^{44,45}.

No edema por aumento da permeabilidade, a membrana microvascular não constitui barreira efetiva ao fluxo de proteínas e s aproxima-se de zero. Assim, a I_{imv} - I_{pmv} encontra-se diminuída.

Em nossa investigação, a quantificação do edema foi feita pela relação entre o peso do pulmão úmido e peso do pulmão seco. Alguns autores³⁴ citam $3,7 \pm 0,3$ com o volume normal, enquanto que outros³¹ consideram $48 \pm 0,2$. Escolhemos o primeiro porque pela nossa técnica, em pulmões normais, obtivemos medidas próximas a esta e o exame histológico confirmou que os pulmões não apresentavam edema.

A relação peso úmido/peso seco (média de 5,94) indica que a aloxana causou edema pulmonar (quadro I).

A I_{imv} é um importante determinante no aparecimento do edema pulmonar⁴⁶. As diminuições da I_{imv} decorrem do aumento da permeabilidade microvascular⁴⁷, insuficiência hepática²³, perdas de proteínas por hemorragias ou inflamações^{48,50}, ou por administração de grandes quantidades de cristalóides^{34,61}. A queda verificada, em nosso material, aos 120 min (quadro I) ocorreu, possivelmente, por aumento da permeabilidade microvascular, pois as outras causas estão ausentes. Apenas a infusão excessiva de cristalóides poderia também influir na I_{imv}, mas os cães foram mantidos com uma infusão de Ringer-Lactato compensadora da que é habitualmente estimada por perdas durante a experimentação. O aumento do hematócrito (quadro I) confirma que não houve excessiva hidratação.

Uma relação dinâmica entre pressão coloidosmótica e pressão atrial esquerda tem sido relatada em experimentos com cães^{4-9,52}. Assim, a análise da diferença entre I_{imv} - PCP fornece-nos mais informações no edema pulmonar, do que o dado isolado da I_{imv} ou da PCP.

Weil e col.⁵³ observaram uma relação inversa entre I_{imv} - PCP e o grau de edema Pulmonar. Esta relação foi bem estudada por Guyton e Lindsey³ e constitui a base do edema agudo cardiogênico^{25,33,52,54}. Há uma grande relação entre o edema pulmonar e a redução de I_{imv}-PCP a níveis abaixo de 6,0 mm Hg^{51,55,56}. Weil e col.⁵³ consideram que a I_{imv} é a variável mais importante, na maioria dos doentes graves, exceto naqueles com insuficiência cardíaca primária e a I_{imv}-PCP. Um importante guia clínico na preservação e manuseio do edema pulmonar.

A relação entre acúmulo de água nos pulmões e a I_{imv}-PCP não é linear^{4,57-59}. Dos fatores que podem ser responsabilizados forças perimicrovasculares, coeficiente de filtração ou drenagem linfática), possivelmente são as forças perimicrovasculares as responsáveis pela resposta não linear⁴. Duas observações apóiam essa hipótese: para a mesma I_{imv} - PCP, o aumento da PCP (acima de 30,0 mm Hg) não acentua o acúmulo de água nos pulmões em relação ao observado com PCP menor; a obstrução do dueto linfático direito não altera a taxa de acúmulo de água, seja com altas ou baixas I_{imv} - PCP. Das forças perimicrovasculares, a provável responsável por este tipo de resposta deve ser a pressão hidrostática intersticial⁴.

Em nosso material, houve diminuição significativa na I_{imv} - PCP aos 30 e 120 (quadro I). Dado que 7 cães apresenta diferença maior do que 6,0 mm Hg, acreditamos que o maior responsável pelo edema pulmonar foi o aumento da permeabilidade microvascular⁶⁰, sendo a I_{imv}-PCP fator adjuvante em alguns cães.

A PMAS não se alterou em nosso experimento (quadro I). Como ocorreu hipovolemia, devida à perda de líquido para o espaço extravascular, achamos que a PMAS foi mantida pela vasoconstrição sistêmica.

A PMAP não se alterou no transcorrer do experimento, com exceção do pericárdio da administração da aloxana, quando observamos o aumento (quadro II). Essa elevação persistiu durante 10 a 20 min e este achado foi observado por outros autores^{35,61}. Aviado e Schmidt⁶¹ encontraram vasoconstrição pulmonar que explica esta hipertensão. Além disso, observaram um aumento do fluxo sanguíneo pulmonar.

A PCP apresentou aumento significativo aos 120 min do experimento (quadro I), provavelmente, pelo extravasamento de líquido para o espaço extravascular. Staub e col.³⁵ encontraram diminuição do volume sanguíneo medido entre o ventrículo direito e a aorta. Guyton e col.³ observaram que o edema pulmonar se desenvolvia quando a PCP atingia valores superiores a 24,0 mm Hg e na presença de I_{imv} normal. Caso haja queda aguda da I_{imv}, o edema pulmonar instala-se com menores aumentos de PCP.

Em nosso material, considerando os níveis de PCP por si sós, não justificaram a formação do edema pulmonar^{3,35} e que a I_{imv} se manteve, na maioria dos cães, em níveis elevados, admitimos que a elevação da PCP pode ter tido participação no desenvolvimento do edema, uma vez que, na presença de membrana microvascular lesada, alterações da PCP condicionam aumento no fluxo de líquidos e proteínas através da membrana⁶².

SUMMARY

The pathophysiology of pulmonary edema due to increased microvascular permeability was studied through intravenous administration of Alloxan in dogs. In ten dogs anesthetized with pentobarbital, curarized, intubated and ventilated with a pressure-cycled machine (Bird

Mack 7), the femoral artery and vein and the external jugular vein were dissected in order to record blood pressure, collected blood samples, provide fluids and inject Alloxan.

In this investigation following parameters were measured: colloid osmotic pressure of plasma, relationship between the oncotic pressure and the pulmonary artery wedge pressure, mean systemic arterial pressure, mean pulmonary arterial pressure, pulmonary arterial wedge pressure and hematocrit. These measurements were obtained in basal conditions and after 30 and 120 minutes of intravenous Alloxan (75 mg/Kg in 10 ml of physiologic saline).

The development of pulmonary edema can occur due to several conditions: increased microvascular pressure (hemodynamic edema); decreased colloid osmotic pressure; the association of both situations; increased microvascular permeability. In the 120th minutes of the experience they observed a fall in oncotic pressure, important determinant of edema formation. In the absence of other causes capable of provoking such a decrease (liver failure, loss of proteins, hemorrhage, or inflammation), this fall was attributed to increased microvascular permeability. The possible influence of excessive infusion of fluids was discarded since hematocrit increased. There was a decrease in the relationship between colloid osmotic pressure and pulmonary arterial wedge pressure which may be an additional factor in producing edema in some dogs. The pulmonary arterial wedge pressure did not present significant elevations, but could contribute to edema formation by the presence of microvascular endothelial lesions, since small increases of PCP facilitate the flow of liquids and proteins through their walls.

REFERÊNCIAS

- Hurley, J. V. - Current view on the mechanisms of pulmonary edema. *J. Pathol.* 125: 59, 1978.
- Staub, N. C. - Pulmonary edema. *Physiol. Rev.* 54: 678, 1974.
- Guyton, A. C.; Lindsey, A. W. - Effect of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on the development of pulmonary edema. *Circ. Res.* 7: 649, 1959.
- Levine, O. R.; Mellins, R. B.; Senior, R. M.; Fishman, A. P. - The application of Starling's law of capillary exchange to the lungs. *J. clin. Invest.* 46: 934, 1967.
- Mellins, R. B.; Levine, O. R.; Skalak, R.; Fishman, A. P. - Interstitial pressure of the lung. *Circ. Res.* 24: 197, 1969.
- Meyer, B. J.; Meyer, A.; Guyton, A. C. - Interstitial fluid pressure. V: Negative pressure in the lungs. *Circ. Res.* 22: 263, 1968.
- Overland, E. S.; Severinghaus, J. W. - Noncardiac pulmonary edema. *Advanc. intern. Med.* 23: 307, 1978.
- Schneeberger, E. E. - Ultrastructural basis for alveolar capillary permeability to protein. In *Lung Liquids*, Ciba Foundation Symposium 38, Elsevier, Amsterdam, 1976. p. 3.
- Taylor, A. E.; Gaar, K. A., Jr. - Estimation of equivalent pore radii of pulmonary capillary and alveolar membranes. *Am. J. Physiol.* 218: 1133, 1970.
- Bruns, R. R.; Palade, G. E. - Studies on blood capillaries. II. Transport of ferritin molecules across the wall of muscle capillaries. *J. Cell. Biol.* 37: 77, 1968.
- Lauweryns, J. M.; Baert, J. H. - Alveolar clearance and the role of pulmonary lymphatics. *Am. Rev. Resp. Dis.* 115: 625, 1977.
- Renkin, E. M. - Multiple pathways of capillary permeability. *Circ. Res.* 41: 735, 1977.
- Richardson, J.; Bouchar, T.; Ferguson, C. C. - Putake and transport of exogenous proteins by respiratory epithelium. *Lab. Invest.* 35: 307, 1976.
- Schneeberger-Kelley, E. E.; Karnovsky, M. J. - The ultrastructural basis of alveolar-capillary membrane permeability to peroxidase used as a tracer. *J. Cell. Biol.* 37: 781, 1968.
- Shea, S. M.; Karnovsky, M. J.; Bossert, W. H. - Vesicular transport across endothelium: simulation of a diffusion model. *J. theor. Biol.* 24: 30, 1969.
- Ashbaugh, D. G.; Bigelow, D. B.; Petty, T. L. - Acute respiratory distress in adults. *Lancet.* 2: 319, 1967.
- Avery, W. G.; Samet, P.; Sackner, M. A. - The acidosis pulmonary edema. *Am. J. Med.* 48: 320, 1970.
- Calcutt, J. S. - Pulmonary edema. Willians & Wilkins, Baltimore 1969.
- Chinard, F. P.; Enns, T. - Transcapillary pulmonary exchange of water in the dog. *Am. J. Physiol.* 178: 197, 1954.
- Clowes, G. H., Jr. - Pulmonary abnormalities in sepsis. *Surg. Clin. N. Amer.* 54: 993, 1974.
- Hayward, G. W. - Pulmonary edema. *Br. med. J.* 1: 1361, 1955.
- Ratto, O. R.; Santos, M. L.; Bogossian, M.; Afonso, J. E. - Síndrome do desconforto respiratório do adulto. *Arq. Bras. Cardiol.* 25: 81, 1972.
- Robin, E. D.; Cross, C. E.; Zells, R. - Pulmonary edema (Second of two parts). *N. Engl. J. Med.* 288: 292, 1973.
- Said, S. I.; Avery, M. E.; Davis, R. K.; Banerjee, C. M.; El-Ghoary, M. - Pulmonary surface activity in induced pulmonary edema. *J. clin. Invest.* 44: 458, 1965.
- Valasse, M. - Cardiac physiology for the clinician. Academic, New York, 1976. p. 131.
- Vreim, C. E.; Staub, N. C. - Protein composition of lung fluid in acute alloxan edema in dogs. *Am. J. Physiol.* 230: 376, 1976.
- Warren, M. F.; Drinker, C. K. - Flow of lymph from lungs of dog. *Am. J. Physiol.* 136: 207, 1942.
- Drinker, C. K. - Extravascular protein and the lymphatic system. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 46: 807, 1946.
- Fleischner, F. G. - The butterfly pattern of acute pulmonary edema. *Am. J. Cardiol.* 20: 39, 1967.
- Hendin, A. S.; Greenspan, R. H. - Ventilatory pumping of human pulmonary lymphatic vessels. *Radiology*, 108: 553, 1973.
- Cottrell, T. S.; Levine, O. R.; Senior, R. M.; Wiener, J.; Spiro, D.; Fishman, A. P. - Electron microscopic alterations at the alveolar level in pulmonary edema. *Circ. Res.* 21: 783, 1967.
- Fejfar, Z.; Zajic, F.; Fejfarová, M. - Experimental pulmonary edema. I. Hemodynamic changes. *Cor at vasa (Praha)*, 1: 185, 1959.
- Gruhzit, C. C.; Peralta, B.; Moe, G. K. - The pulmonary arterial pressor effect of certain sulfhydryl inhibitors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 101: 107, 1951.
- Levine, O. R.; Mellins, R. B.; Fishman, A. P. - Quantitative assessment of pulmonary edema. *Circ. Res.* 17: 414, 1965.
- Staub, N. C.; Nagano, H.; Pearce, M. L. - Pulmonary edema in dogs, especially the sequence of fluid accumulation in lungs. *J. Appl. Physiol.* 22: 227, 1967.
- Uehara, C. - Edema pulmonar provocado pela aloxana. Estudo experimental em cães. São Paulo, 1980. (Tese, Escola Paulista de Medicina).
- Nery, L. E.; Afonso, J. E.; Romaldini, H.; Jardim, J. R. B.; Santos, M. L. - Estudo da função pulmonar em cães anestesiados com pentobarbital sódico. *J. Pneumologia*, 2: 31, 1976.
- Pinheiro, J. A. - Estudo da função pulmonar em cães anestesiados e ventilados com pressão positiva inspiratória intermitente. São Paulo, 1978. (Tese, Escola Paulista de Medicina).
- Parker, F. B., Jr.; Wax, S. D.; Kusajima, X.; Webb, W. R. - Hemodynamic and pathological findings in experimental fat embolism. *Arch. Surg.* 108: 70, 1974.
- Landis, E. M.; Pappenheimer, J. R. - Exchange of substance through the capillary walls. In: *Handbook of Physiology*, section 2, Circulation, American Physiological Society, Washington, 1963. v. II, p. 961.
- Staub, N. C. - "State of the Art" review. Pathogenesis of pulmonary edema. *Am. Rev. Resp. Dis.* 109: 358, 1974.
- Staub, N. C. - Pulmonary edema due to increased microvascular permeability to fluid and protein. *Circ. Res.* 43: 143, 1978.
- Starling, E. H. - On the absorption of fluids from the connective tissue spaces. *J. Physiol. (Lond)* 19: 312, 1896.

44. Carlson, R. W.; Shaeffer, R. C., Jr.; Michaels, S. G.; Weil, M. H. - Pulmonary edema fluid, spectrum of features in 37 patients. *Circulation*, 60: 1161, 1979.
45. Erdmann, A. J., III.; Vaughan, R. T., Jr.; Brigham, X. L.; Woolverton, W. C.; Staub, N. C. - Effect of increased vascular pressure on lung fluid balance in unanesthetized sheep. *Circ. Res.* 37: 271, 1975.
46. Morissette, M. P. - Colloid osmotic pressure: its measurement and clinical value. *Canad. Med. Ass. J.* 116: 897, 1977.
47. Robin, E. D.; Cross, C. E.; Zells, R. - Pulmonary edema. (First of two parts). *N. Engl. J. Med.* 288: 239, 1973.
48. Getzen, L. C.; Pollack, E. W.; Wolfaman, E. F., Jr. - Serum protein concentration during hemorrhagic shock. *Surg. Gynec. Obstet.* 144: 42, 1977.
49. Skillman, J. J.; Restall, D. S.; Salzman, E. W. - Randomized trial of albumin versus electrolyte solutions during abdominal aortic operations. *Surgery*, 78: 291, 1975.
50. Skillman, J. J.; Tanenbaum, B. J. - Unrecognized losses of albumin, plasma, and red cells during abdominal vascular operations. *Curr. Top. Surg. Res.* 2: 523, 1980.
51. Stein, L.; Beraud, J. J.; Morissette, M.; Luz, P. L.; Weil, M. H.; Shubin, H. - Pulmonary edema during volume infusion. *Circulation*, 52: 483, 1975.
52. Gaar, K. A., Jr.; Taylor, A. E.; Owens, L. J.; Guyton, A. C. - Effect of capillary pressure and plasma protein on development of pulmonary edema. *Am. J. Physiol.* 213: 79, 1967.
53. Weil, M. H.; Henning, R. J.; Morissette, M.; Michaels, S. - Relationship between colloid osmotic pressure and pulmonary artery wedge pressure in patients with acute cardiorespiratory failure. *Am. J. Med.* 64: 643, 1978.
54. Visscher, M. B.; Haddy, F. J.; Stephens G. - Physiology and pharmacology of lung edema. *Pharmacol. Rev.* 8: 389, 1956.
55. Luz, P. L. da; Shubin, H.; Weil, M. H.; Jacobson, E.; Stein, L., - Pulmonary edema related to change in colloid osmotic and pulmonary artery wedge pressure in patients after acute myocardial infarction. *Circulation*, 51: 350, 1975.
56. Stein, L.; Beraud, J. J.; Cavanilles, J.; Luz, P. L. da; Weil, M. H.; Shubin, H. - Pulmonary edema during fluid infusion in the absence of heart failure. *Am. J. Med.* 229: 65, 1974.
57. Guyton, A. C. - A concept of negative interstitial pressure based on pressures in implanted perforated capsules. *Circ. Res.* 12: 399, 1963.
58. Guyton, A. C.; Scheel, K.; Murphree, D. - Interstitial fluid pressure. 3. Its effect on resistance to tissue fluid mobility. *Circ. Res.* 19: 412, 1966.
59. McMaster, P. D. - Factors influencing intermittent passage of Locke's solution into living skin. *J. Exp. Med.* 73: 85, 1941.
60. Puri, V. K.; Freund, U.; Carlson, R. W.; Weil, M. H. - Colloid osmotic and pulmonary wedge pressures in acute respiratory failure following hemorrhages. *Surg. Gynec. Obstet.* 147: 537, 1978.
61. Aviado, D. M., Jr.; Schmidt, C. F. - Pathogenesis of pulmonary edema by alloxan. *Circ. Res.* 5: 180, 1957.
62. Brigham, K. L.; Woolverton, W. C.; Blake, L. H.; Staub, N. C. - Increased sheep lung vascular permeability caused by pseudomonas bacteremia. *J. Clin. Invest.* 54: 792, 1974.