Departamento de Farmacologia
Instituto de Ciências Biomédicas I
Universidade de São Paulo

Avaliação do envolvimento do sistema linfático
na inflamação pulmonar decorrente do trauma
esplâncnico

Aluno: Gabriela Cavriani

Orientador: Wothan Tavares de Lima

Laboratório de Fisiopatologia da Inflamação Experimental

São Paulo, 2007

RESUMO

Neste estudo investigamos os mecanismos reguladores associados à indução da inflamação pulmonar decorrente da I/R intestinal. A hipótese é que mediadores inflamatórios gerados no intestino, drenados pelo sistema linfático medeiam as repercussões pulmonares observadas na SORA. Grupos de ratos foram submetidos à isquemia intestinal por meio da oclusão da artéria mesentérica superior (45 min) seguida da reperfusion intestinal por 2h. Grupos de ratos foram submetidos à obstrução do fluxo linfático (canulação do dueto torácico linfático, ou sua secção) previamente à indução da IIR intestinal. Os dados indicaram que a secção do dueto linfático torácico reduziu a atividade pulmonar de MPO (índice indireto de presença de neutrófilos), bem como a permeabilidade vascular (extravasamento do corante Azul de Evans) pulmonar e intestinal e aumento da atividade de LOH intestinal (índice de lesão tecidual). Sistemicamente, a ligação do dueto linfático antes da indução de I/R intestinal reduziu os níveis séricos de TNF- α , IL-1 β e elevou aqueles de IL-10, LTB $_4$ e TXB $_2$. Ainda, observamos que a linfa coletada nesses animais é rica em TNF- α , IL-1 β , IL-10, LTB $_4$ e TXB $_2$. O tratamento dos animais previamente à I/R intestinal com o inibidor de síntese de TNF- α , pentoxifilina (PTX), reduziu a atividade de MPO pulmonar nos animais submetidos a I/R intestinal com o dueto linfático intacto e a potencializou naqueles onde o dueto torácico linfático foi seccionado. A PTX reduziu o aumento de permeabilidade vascular pulmonar e intestinal em condições onde dueto linfático torácico foi mantido intacto. Por outro lado em animais I/R intestinal com o dueto linfático seccionado, a PTX não causou redução adicional da permeabilidade vascular, mas reduziu os níveis séricos de IL-1 β e aumentou os de LTB $_4$, enquanto na linfa, o tratamento com PTX aumentou a concentração de IL-10 e LTB $_4$ e reduziu a de IL-1 β e TXB $_2$. A inibição não seletiva das NOS com o composto L-NAME causou aumento dos níveis séricos de TNF- α , os quais foram reduzidos pela secção do dueto linfático. O bloqueio da geração do NO nos animais com dueto seccionado não alterou o perfil no soro de IL-10, mas elevou a concentração de IL-1 β . Ainda, na linfa dos animais tratados com L-NAME, houve aumento de IL-1 β , IL-10, LTB $_4$ e TXB $_2$ e redução de TNF- α . Nossos dados ainda revelaram que o pulmão dos animais I/R intestinal gerou IL-1 β e IL-10 quando o dueto linfático estava intacto, e que sua secção reduziu os níveis gerados dessas citocinas. A PTX reduziu a geração de IL-1 β e aumentou a IL-10 no pulmão. O L-NAME aumentou a IL-1 β e IL-10 nos animais com o dueto intacto e interrupção do fluxo linfático aumentou os níveis de IL-1 β . A IIR intestinal, em animais com o dueto intacto, aumentou, enquanto na vigência da obstrução do fluxo linfático, houve redução da expressão de ICAM-1, Mac-1 e E-selectina no pulmão. Finalmente, os dados apresentados neste estudo sugerem que eventos isquêmicos intestinais seguidos de sua reperfusion, induzem a geração de mediadores inflamatórios locais (intestino) os quais uma vez drenados pelo sistema linfático mesentérico são transportados pela linfa e atingem o pulmão. Nessas condições observa-se inflamação pulmonar e geração adicional de mediadores inflamatórios os quais são lançadas à circulação e concorrem para

o desenvolvimento da inflamação sistêmica e eventualmente para a falência múltipla dos órgãos.

ABSTRACT

In this study we investigated the role of lymphatic system on the mechanisms associated to the induction of lung inflammation after intestinal IIR in rats. The hypothesis of the study was that upon intestinal IIR, inflammatory mediators are generated in the intestine and once drained by mesenteric lymphatic system interfere with the lung homeostasis contributing to lung dysfunction observed in ARDS. To these purposes groups of rats were submitted to occlusion of superior mesenteric artery (45 min) followed by intestinal reperfusion during 2h when the rats were killed. Groups of rats were subjected to thoracic lymphatic duct ligation previously to induction of the intestinal I/R. The data showed that the thoracic duct ligation significantly reduced the increased pulmonary MPO activity and the augmented vascular permeability (extravasation of the Evans blue dye) in lung and intestine. In addition, thoracic duct ligation increased the intestinal activity of LDH. Systemically, the obstruction of lymph flow, led to reduction of TNF in serum of rats upon intestinal I/R and increased the levels of IL-10, LTB₄ and TXB₂. Elevated levels of TNF- α , IL-1 β , IL-10, LTB₄ and TXB₂ were also found in lymph of rats upon intestinal I/R. The treatment of the animals previously to the intestinal I/R induction with inhibitor of TNF- α synthesis, pentoxifylline (PTX), reduced the lung MPO activity upon lymphatic duct intact that was exacerbated by thoracic duct ligation. PTX treatment reduced the increased vascular permeability of the lung and intestine conditions in rats with lymphatic duct intact. On the other hand, when the thoracic duct was ligated, the PTX did not cause additional reduction of vascular permeability in both tissues, but reduced the serum levels of IL-1 β and increased those of LTB₄. Lymph of rats treated with PTX revealed an increased level of IL-10 and LTB₄ and a reduced level of IL-1 β and TXB₂. L-NAME treatment increased the serum levels of TNF- α , which were reduced by the thoracic lymphatic duct ligation. The blockade of NO synthesis in rats with lymphatic duct ligation did not modify the IL-10 serum levels, but increased those of IL-1 β . Lymph of rats upon L-NAME treatment, an increased level of IL-1 β , IL-10, LTB₄ and TXB₂ and a reduction of TNF- α levels were detected. Pulmonary tissue of lymphatic duct intact rats after intestinal I/R were increased the release of IL-1 β and IL-10 whereas the thoracic duct ligation reduced the release of these cytokines. PTX treatment reduced the levels of IL-1 β and increased the IL-10 in the lung. L-NAME treatment increased the IL-1 β and IL-10 in lung of intact duct rats but the obstruction of lymph flow caused an increase release of IL-1 β levels. Intestinal I/R in intact duct rats, increased whereas the thoracic duct ligation reduced the pulmonary expression of ICAM-1, Mac-1 and E-selectin. In conclusion, our data suggest that intestinal I/R, induces the generation of local inflammatory mediators (intestine) which drained by the mesenteric lymphatic system are carried by the lymph and reach the lung. In these conditions we observed pulmonary inflammation and additional generation of inflammatory mediators and eventually the development of the systemic inflammation. Our data support the view that lymphatic system play a role a path underlying the spread of lung and gut injury after intestinal IIR.

Introdução

Choque Hemorrágico Traumático

É causado pela perda de sangue decorrente de grave lesão sangrante. A redução do suprimento de sangue para órgãos vitais causa diminuição significativa das suas funções, e pode evoluir para a morte. Nos estágios iniciais do choque, o organismo tende a compensar a perda de sangue por meio de sua redistribuição. Neste contexto, o fluxo sanguíneo é desviado da pele, músculos e do território esplâncnico para o coração, pulmão e cérebro (Greenway *et al.*, 1967; Roding *et al.*, 1970; Bayley *et al.*, 1987; Defraigne *et al.*, 1998; Tollens *et al.*, 1998; Hossain *et al.*, 1999). O sistema vascular mesentérico é considerado o maior reservatório de sangue do organismo e contém cerca de 20 a 40% do seu volume total. Ainda 60% desse volume compreende a circulação esplâncnica. Assim, durante o choque hemorrágico, e como resultado da redistribuição do fluxo sanguíneo, podem advir quadros de isquemia (Sun *et al.*, 1998). Indivíduos nestas condições apresentam sudorese fria, taquicardia, hipotensão arterial, diminuição da pressão de pulso entre outros sintomas (Gando *et al.*, 1999; Incze, 1999).

Além do trauma hemorrágico, a redução do fluxo sanguíneo territorial, causada por espasmo vascular, hipotensão e compressão vascular é igualmente indutora de isquemia. A condição isquêmica também se desenvolve em quadros clínicos como infarto agudo do miocárdio, cirurgia cardíaca, acidentes vasculares cerebrais, trombose, embolismo bem como transplantes de órgãos (Maxwell & Lip, 1997).

Isquemia e reperfusão (I/R)

O termo isquemia tem origem do grego, "ischaimos" e significa detenção sanguínea ("iskho" = deter + "haima" = sangue). Conceitualmente, é a deficiência no aporte sanguíneo a determinados órgãos ou tecidos. Uma vez instalada causa diversas alterações do metabolismo, que resultam na redução de reservas energéticas, acúmulo de metabólitos tóxicos e eventualmente necrose tecidual (Sun *et al.*, 1998; Scarabelli *et al.*, 2002). As reservas do trifosfato de adenosina são rapidamente exauridas, ocorrendo acúmulo de lactato; o metabolismo celular altera tornando as células acidóticas com ativação de diversas proteases intracelulares (Hackel *et al.*, 1988).

É interessante lembrar que manobras cirúrgicas também induzem à isquemia. Entre elas a manobra de Pringle é potencialmente indutora de isquemia hepática, pois causa uma oclusão temporária do fluxo sanguíneo da artéria hepática e da veia porta.

Assim, se a isquemia induzida num ato cirúrgico (Manobra de Pringle) é estratégia para o controle de lesões graves sangrantes, então o tempo de exposição a esta situação constitui relevante tema de investigação. De fato, no caso do fígado, por exemplo, existem estudos avaliando a importância de tempo de sua exposição à condição de isquemia (al-Qattan, 1998). Apesar de diversos estudos, segundo Pachter *et al.* (1992) “o limite máximo e seguro da oclusão do ligamento hepato-duodenal ainda está para ser determinado”.

Estudos realizados por Hill *et al.* (1992) mostraram que o músculo esquelético exposto a 2-3 horas de isquemia altera a sua permeabilidade vascular. Além disso, este período de isquemia causa importante vasoconstrição pulmonar, produção de mediadores inflamatórios e diminuição da expressão das moléculas de adesão (Marks *et al.*, 1989; Grace, 1994; Williams *et al.*, 1999). Por outro lado, 45 min de isquemia intestinal são suficientes para gerar importantes lesões na sua mucosa sem, entretanto, afetar a musculatura lisa adjacente. Admite-se que a reversibilidade do processo inflamatório se relaciona diretamente com a duração da isquemia, sendo portanto, objetivo terapêutico principal nestas condições, o restabelecimento da reperusão o mais rápido possível (Sthal *et al.*, 1989).

A reperusão tecidual é situação onde o suprimento sanguíneo interrompido pela isquemia é restaurado. Admite-se que produtos tóxicos gerados durante a isquemia sejam, na vigência da reperusão, removidos e possam, ao ter acesso à circulação, promover importantes alterações no estado funcional do organismo. Tais alterações podem culminar em lesões teciduais locais e distantes do sítio onde foi desencadeada a isquemia (Berthiaume *et al.*, 1999). A reperusão tecidual em indivíduos submetidos à isquemia inicia com manobras que privilegiam a ventilação mecânica, administração de corticosteróides, surfactante entre outras (Maier & Mendez, 1996; Barbas & Amato, 1998). Células em hipóxia elevam e mantêm a capacidade de oxidação mesmo com baixa concentração de oxigênio. Além disso, como consequência da reperusão ocorre aumento da concentração de oxigênio tecidual, situação que acarreta geração de grandes quantidades de radicais livres (McCord, 1985). Apesar da relevância dos radicais livres no desencadeamento das lesões teciduais causadas pela I/R intestinal, diversos mediadores parecem participar do controle da inflamação local e sistêmica interferindo assim com o estado funcional dos leucócitos. Nessa linha de pensamento, a infiltração de neutrófilos parece ser evento essencial para o desenvolvimento da lesão tecidual (Rubin & Navon, 1993; Grace, 1994). Neutrófilos ativados fixam-se e migram através do

endotélio causando destruição de tecidos pela liberação de radicais livres, enzimas proteolíticas e peroxidase. A ação dos neutrófilos é iniciada e potencializada por diversos mediadores, dos quais se destacam as IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , PAF, entre outros (Marchant *et al.*, 1995; Ikai *et al.*, 1996; Koike *et al.*, 2000).

No que tange às lesões teciduais distantes do sítio onde se desenvolve a isquemia relatos da década de 60 indicam o desenvolvimento de edema pulmonar como consequência da reperfusão após a isquemia tecidual (Blaisdell *et al.*, 1966). Nessa linha de pensamento vale lembrar que é durante a fase de reperfusão tecidual que alguns indivíduos apresentam prognóstico de evolução favorável, em comparação com significativa parcela que desenvolve quadro de IMOS. De fato, indivíduos sob isquemia, quando submetidos à reperfusão intestinal desenvolvem disfunção pulmonar (Mitsuoka *et al.*, 1999; Koksoy *et al.*, 2001; Kuzu *et al.*, 2002). Por fim, a despeito de seus efeitos benéficos, a reperfusão tecidual, subsequente aos quadros de isquemia, é importante fator de risco para o desencadeamento de lesões teciduais generalizadas, geralmente fatais, onde o pulmão é o principal órgão afetado.

Mediadores inflamatórios e I/R intestinal

A magnitude da inflamação sistêmica durante o quadro de isquemia e reperfusão intestinal depende da mobilização de diversos mediadores. Entre eles a IL-1 β , TNF- α e IL-6 (Parrilo *et al.*, 1990; Pinsky *et al.*, 1993; Marchant *et al.*, 1995), eicosanóides (Mangino *et al.*, 1989) e o PAF (Zhengwu *et al.*, 1999) ocupam lugar de destaque. Existem ainda dados indicando a participação da fosfolipase A₂ (FLA₂) (Koike *et al.*, 2000), endotelina (Anadol *et al.*, 1998) e do sistema complemento (Ikai *et al.*, 1996) na indução e manutenção do quadro inflamatório. De forma geral, os mediadores inflamatórios causam alterações funcionais no local onde a I/R intestinal foi desencadeada e também em sítios distantes como, por exemplo, no pulmão, fígado, rim (Rothenbach *et al.*, 1997; Koksoy *et al.*, 2000; Yamagishi *et al.*, 2002).

Dentre os efeitos dos mediadores inflamatórios liberados na vigência da inflamação sistêmica, destacam-se o aumento da expressão de moléculas de adesão, recrutamento de células inflamatórias (neutrófilos, eosinófilos), lesão de células endoteliais, aumento do extravasamento plasmático além de hipotensão e redução da reatividade vascular a agentes vasoconstritores. Em conjunto essas alterações contribuem para a disfunção funcional de diversos órgãos (Malangoni *et al.*, 1990; McGuire *et al.*, 2001). É interessante que o padrão de síntese e liberação das citocinas inflamatórias é regulado por complexa rede de mediadores

com efeitos antiinflamatórios (por exemplo, IL-4 e IL-1 β). Como consequência, o controle interno da inflamação pode ser obtido por meio da redução da síntese e/ou dos efeitos dos mediadores inflamatórios. Nesse contexto na presença de afecções graves, como as observadas na inflamação sistêmica, a exacerbação da liberação das citocinas pró-inflamatórias associadas à falha dos mecanismos de defesa poderia ser responsável pela lesão microvascular e de diversos órgãos. Barnes (2000), discute a existência de mecanismos endógenos controladores da inflamação pulmonar que não a desencadeada pela I/R intestinal.

Com respeito as citocinas, a IL-10, IL-1 β , IL-4, os receptores solúveis de TNF- α e a IL-1 β são potenciais candidatos ao controle endógeno da inflamação sistêmica causada pela I/R intestinal (Van Zee *et al.*, 1992; Marchant *et al.*, 1995; Pruit *et al.*, 1996; Friedman *et al.*, 1997). Além de seus efeitos celulares diretos as citocinas também modulam a resposta inflamatória por meio da indução da geração de outros mediadores, tais como o PAF, o NO, prostanóides e leucotrienos (Honda *et al.*, 2002). Assim, o controle da inflamação sistêmica parece ser decorrente dos efeitos pró e antiinflamatórios. Gogos *et al.* (2000), não observaram diferenças significativas nos níveis séricos de IL-1 β , IL-6 e TNF- α em pacientes portadores de sepsis, que pudessem justificar o índice de mortalidade observado. Estes autores postulam que a IL-1 β exerce efeito antiinflamatório que se relaciona com a gravidade da inflamação sistêmica. Além disso, a relação entre os níveis circulantes de IL-1 β , IL-10 e os de TNF- α se associa a gravidade da sepse e morte dos pacientes. De acordo com os autores esses parâmetros podem ser, juntos a outros, indicativos da gravidade da inflamação sistêmica.

Koksoy *et al.* (2001), mostraram que animais tratados, previamente à I/R intestinal, com anticorpos monoclonais contra o TNF- α desenvolveram menor extravasamento protéico e influxo de neutrófilos. Observações semelhantes foram descritas por Yamamoto *et al.* (2001), após administração de inibidor de síntese de TNF- α , o composto FR167653. Além disso, Yao *et al.* (1996), observaram elevados níveis de TNF- α no sistema porta e na circulação sistêmica de animais expostos a I/R intestinal. Vale lembrar que na presença de receptores solúveis de TNF- α ocorre redução do aumento de permeabilidade vascular e do recrutamento de neutrófilos para o pulmão (Sorkine *et al.*, 1995). Gaines *et al.* (1999) mostraram que a administração de receptores solúveis de TNF- α reduz a lesão microvascular de animais submetidos a I/R das patas traseiras. Todavia, o recrutamento pulmonar de neutrófilos não foi alterado. É notável que existam evidências de que o TNF- α também exerce efeito antiinflamatório (Liu *et al.*, 1998; Xiaojing *et al.*, 2001), protegendo o pulmão do desenvolvimento do edema causado pela I/R intestinal (Borjesson *et al.*, 2000).

Os eicosanóides e o PAF modulam as alterações locais e sistêmicas decorrentes da I/R intestinal. Campbell & Blikslager (2000) observaram que o bloqueio da síntese de prostanóides previne a lesão intestinal desencadeada pela I/R intestinal. Wanner *et al.* (1998), demonstraram que a liberação de TNF- α durante a I/R hepática é mediada por prostanóides. Turnage *et al.* (1997), detectaram a liberação de quantidades apreciáveis de TXA₂ em pulmão isolado de animais submetidos à I/R intestinal. Níveis de PGE₂ também estão elevados no plasma e no pulmão de animais submetidos a I/R intestinal (Turnage *et al.*, 1997). Vale ressaltar que o bloqueio dos receptores do PAF reduz a liberação de TXB₂, PGI₂ e PGF_{2 α} , sugerindo a interação dos mediadores lipídicos no choque causado pela I/R intestinal (Filep *et al.*, 1991). Aliás, o PAF causando agregação plaquetária, adesão de neutrófilos, aumento de permeabilidade vascular, hipotensão arterial, hipertensão pulmonar e ativação endotelial se associa à lesão tecidual causada pela I/R (Nagase *et al.*, 1999).

O óxido nítrico (NO) está envolvido com as alterações locais e sistêmicas decorrentes da I/R intestinal. Entretanto, a natureza dual de sua participação ainda é alvo de discussões. Waisman *et al.* (2005) demonstraram que a inalação de NO previne o aumento da infiltração de leucócitos no pulmão após I/R intestinal. O NO exerce ação pró-inflamatória (Ialenti *et al.*, 1992; Miura *et al.*, 1996) e antinflamatória (Kubes & Granger, 1992; Poss *et al.*, 1995; Guidot *et al.*, 1995). No contexto de sua ação pró-lesiva, a geração de peroxinitrito, resultante da combinação do NO endotelial com superóxidos gerados por neutrófilos, é um dos mais relevantes exemplos (Eiserich *et al.*, 1998). Ainda, a prevenção da agregação de plaquetas (Radomsky *et al.*, 1990) e de neutrófilos (Kubes *et al.*, 1991) e a capacidade de remover radicais livres (Iwata *et al.*, 1998) constituem potenciais mecanismos pelos quais o NO exerce seus efeitos protetores na mucosa do trato gastrointestinal após a I/R intestinal (Kim & Kim, 2001). Terada *et al.* (1996), observaram efeito pró-inflamatório do NO em modelo de I/R intestinal visto que o tratamento dos animais com inibidores de sua síntese (L-NAME) apresentaram reduzido influxo de neutrófilos para o pulmão. Ainda, Ward *et al.* (2000), propuseram que durante o período de reperfusão intestinal há declínio da atividade da sintase de NO constitutiva em paralelo a um atraso na atividade da sintase de NO indutível. Como resultado se observa lesão tecidual e pulmonar. De acordo com esses autores, com o transcorrer do período de reperfusão intestinal, a atividade de sintase de NO indutível se eleva com conseqüente geração de NO, cujos efeitos se associam mais à promoção da recuperação intestinal e pulmonar do que com a sua lesão. Nossos estudos sobre a participação do NO na lesão microvascular pulmonar causada pela I/R intestinal em ratos, mostraram que a sintase de NO constitutiva é fundamental para a sobrevivência do animal. De fato, o seu bloqueio causou alta taxa de mortalidade quando os animais foram submetidos à I/R intestinal, portanto, a

perda do balanço entre as atividades das sintases de NO (cNOS e iNOS) pode ser sugerida como uma das causas da disfunção pulmonar (Cavriani *et al.*, 2004).

Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA)

Uma das mais importantes consequências sistêmicas da reperfusão tecidual é o desenvolvimento de lesão pulmonar aguda levando à SDRA (Blaisdell *et al.*, 1966; Welling, 1996; Hudson & Steinberg, 1999; van Soeren *et al.*, 2000; Olanders *et al.*, 2002). A SDRA é um quadro de insuficiência respiratória aguda, devido à intensa resposta inflamatória pulmonar (Galhardo & Martinez, 2003). Dentre as manifestações clínicas relacionadas com a lesão pulmonar observada na SDRA incluem-se dispnéia, edema pulmonar não-cardiogênico, fibrose pulmonar, alveolite neutrofílica, vasoconstrição pulmonar, diminuição da reatividade pulmonar e exsudação de fluídos e aumento da permeabilidade capilar (Welling, 1996; Pelosi *et al.*, 2000; Redding, 2001; Desai, 2002). Apesar de o edema pulmonar ser uma das principais características, o acúmulo de diferentes tipos celulares pode levar à deposição de matriz extracelular e à fibrose. Não existe tratamento específico para a SDRA, e as medidas terapêuticas envolvem suporte ventilatório e no tratamento das condições que desencadearam o quadro (Galhardo & Martinez, 2003).

As células recrutadas para o pulmão, liberam amplo espectro de mediadores inflamatórios e de enzimas, que são responsáveis pelo desencadeamento e manutenção da inflamação pulmonar (Wheeler *et al.*, 1998; Wagner *et al.*, 2002). Portanto, a interação leucócito-endotélio, durante a I/R intestinal, é relevante para o processo inflamatório pulmonar se estabelecer (Ware & Matthay, 2000).

O aumento da expressão de moléculas de adesão leucocitária parece modular o acúmulo de neutrófilos pulmonares após a I/R intestinal (Kyriakides *et al.*, 2001; Kuzu *et al.*, 2002). As famílias das selectinas (E, P e L-selectina), têm papel significativo nas interações celulares dos leucócitos e endotélio; expressas na superfície de células endoteliais estão envolvidas na adesão inicial de leucócitos ao endotélio. As moléculas de adesão pertencentes à família das imunoglobulinas, ICAM-1, ICAM-2 e VCAM-1, se ligam às integrinas, LFA-1, Mac-1 e VLA-4. As integrinas expressas na superfície dos leucócitos, são LFA-1, Mac-1 e VLA-4 (Panés & Granger, 1999). Assim, a resposta inflamatória pulmonar decorrente da I/R intestinal, pode ser regulada pela ativação da expressão das moléculas de adesão leucócito/endotélio. Hu *et al.* (2005) confirmaram que a ICAM-1 tem papel importante na

injúria pulmonar causada pela I/R intestinal. Terada *et al.* (1997) observaram que moléculas de adesão do tipo ICAM-1 e P-selectina medeiam a adesão de neutrófilos ao endotélio pulmonar. Por outro lado, Carden *et al.* (1993) demonstraram que a neutralização de P-selectina, pelo pré-tratamento com anticorpos, preveniu a lesão pulmonar decorrente da I/R intestinal, mas não o recrutamento de neutrófilos para o pulmão.

Muito embora os neutrófilos modulem a lesão tecidual decorrente da I/R intestinal, estudos também implicam a participação dos mastócitos nesses eventos. Os mastócitos revestem o trato gastrointestinal e respiratório, podendo ser encontrados no epitélio brônquico, submucosas e nas proximidades dos vasos sanguíneos. Quando estimulados, liberam um amplo espectro de mediadores com atividade pró-inflamatória, como histamina, serotonina, PAF, citocinas, leucotrienos e prostaglandinas (Woolcock *et al.*, 1988; Galli, 1990; Predalier, 1993; Kubes & Gaboury, 1996; Metcalfe *et al.*, 1997; Dib *et al.*, 2002). Os mastócitos são células que atuam no sistema imunológico e exercem papel importante na modulação da resposta inflamatória (Theoharides *et al.*, 2004; Galli *et al.*, 2005). Goldman *et al.* (1992), sugeriram que os mastócitos estão envolvidos com o recrutamento de neutrófilos para o pulmão após I/R na pata posterior de camundongos. Esses autores verificaram atenuação do infiltrado neutrofilico para o pulmão em camundongos depletados de mastócitos. Por outro lado Andoh *et al.* (1999), mostraram que a lesão intestinal na I/R resulta da ativação dos mastócitos, sem contudo haver envolvimento de neutrófilos. Kanwar & Kubes (1994) sugeriram que a desgranulação de mastócitos intestinais aumenta a infiltração de neutrófilos, e se relaciona com a injúria causada pela isquemia/reperfusão intestinal. Boros *et al.* (1999), mostraram que a desgranulação prévia de mastócitos no intestino, com composto 48/80, tem efeito protetor sobre o desencadeamento da lesão intestinal causada pela I/R intestinal. Vale lembrar que existem estudos indicando que estas células contribuem para as alterações de permeabilidade vascular da mucosa, mas não para a lesão tecidual observada na I/R intestinal (Szabó *et al.*, 1997; Kimura *et al.*, 1998). Assim, parece que existe complexa interação funcional de neutrófilos com mastócitos a qual pode ser importante para modular a lesão intestinal causada pela isquemia/reperfusão.

Os macrófagos também parecem participar dos mecanismos indutores da injúria pulmonar causada pela I/R intestinal (Borjesson *et al.*, 2000). Estas células estão presentes em grande quantidade no tecido pulmonar e quando estimuladas liberam expressiva quantidade de mediadores inflamatórios (Dhalen *et al.*, 1983; Salvemini *et al.*, 1992; Poulter *et al.*, 1994; Mukundan *et al.*, 2001). Assim, é provável que os macrófagos participem da manutenção da homeostasia pulmonar. É interessante que Souza *et al.* (2000), de forma semelhante aos

nossos estudos, observaram que não há alteração significativa do número destas células no LBA de animais submetidos a 45 min de isquemia mesentérica seguida de 60 min de reperfusão intestinal. Entretanto, LaNoue *et al.* (1998), demonstraram que macrófagos obtidos de LBA de ratos expostos à I/R intestinal, liberam TXA₂, PGE₂, enzimas lisossômicas e fator coagulante indicando que a I/R intestinal altera o estado funcional dessas células no pulmão.

Sistema linfático e I/R intestinal

O sistema linfático é uma rede organizada composta de tecidos linfóides interrelacionados que funcionam como via de transporte de fluidos/linfa. Seus componentes principais são: 1. células dendríticas, macrófagos e linfócitos; 2. vasos (presentes em espaços intercelulares e perivasculares); 3. fluidos (tecidual e linfático).

Pode ser dividido em dois compartimentos: periférico (presentes em espaços intersticiais) e central (cisterna chili e ducto torácico). Podemos destacar que, pele, intestino e pulmão constituem os órgãos mais irrigados pelo sistema linfático (Olszewski, 2003).

Para que a homeostasia dos fluidos internos seja obtida, o plasma presente no espaço intersticial necessita ser drenado e transportado novamente para o sistema circulatório (Swartz, 2001). Nesse contexto, o material drenado é potencial fonte de agressão ao organismo, visto a possibilidade de conter microorganismos. Entretanto, precedendo o retorno da linfa ao sistema circulatório encontram-se interpostos os linfonodos que constituem eficaz sistema de filtração de maneira que o seu conteúdo, ao ser transportado para o compartimento sanguíneo, seja o mais isento possível de partículas nocivas. Os linfonodos são estruturas amplamente distribuídas pelo organismo e o sistema gastrintestinal não é exceção.

A linfa entra nos linfonodos através dos diversos vasos linfáticos aferentes. Dentro do linfonodo a linfa é percolada em um complexo sistema de canais e trabéculas efluindo em um ou dois vasos eferentes. Estes se encaminham ao ducto linfático, que se conecta à veia cava e esta por sua vez desemboca no átrio direito, ganhando acesso à circulação sistêmica (Swartz, 2001).

O processo de filtração desenvolvido nos linfonodos tem sua base na ação do sistema reticular endotelial no qual os macrófagos exercem ação fagocitária significativa (Schmid-Schönbein, 1990). Desta forma a linfa percolada no interior dos linfonodos é depurada. Vale ressaltar que os linfonodos constituem também o local onde se inicia a resposta imune específica (Adair & Guyton, 1985). Como consequência, estas estruturas são relevantes para os mecanismos indutores da imunidade celular e humoral (Kreimeier, 2000).

Alguns estudos consideram que a disfunção pulmonar, e a IMOS são conseqüentes aos efeitos dos mediadores inflamatórios derivados do trato gastrointestinal drenados pelo sistema linfático mesentérico. Nesse contexto o sistema linfático adquire importância adicional (Deitch, 2001).

Deitch *et al.* (2006), mostraram que após o choque hemorrágico, fatores tóxicos presentes na linfa, proveniente do intestino, são responsáveis pelas lesões pulmonares e contribuem para a geração da inflamação sistêmica. A concepção é que os mediadores inflamatórios são transportados pelo sistema linfático mesentérico atingindo o ducto torácico; deste, são transportados pela veia subclávia, chegando ao átrio direito cardíaco. É notável que o pulmão é o primeiro órgão a receber os produtos transportados pela linfa. Nessa linha de pensamento justifica-se o pulmão ser o primeiro órgão afetado em eventos traumáticos. Portanto, o sistema linfático e o balanço hídrico passam a ter relevância adicional no controle dos processos inflamatórios sistêmicos.

A circulação do trato gastrointestinal é mantida por três ramos vasculares provenientes da aorta. Desta forma, a artéria celiaca nutre o estômago, a artéria mesentérica superior o intestino delgado, porções proximais do cólon e do pâncreas, por fim, a artéria mesentérica inferior irriga o colón distal (Matheson *et al.*, 2000). Diversos estímulos alteram os mecanismos reguladores da microcirculação gastrointestinal, contribuindo para o desenvolvimento de doenças gástricas ou afetando a funcionalidade de órgãos durante a I/R intestinal (Matheson *et al.*, 2000). O choque séptico, o hemorrágico, o cardiogênico, e a hipertensão portal são potenciais candidatos à indução de distúrbios no controle do fluxo sanguíneo intestinal (Vallet *et al.*, 1994; Hinshaw, 1996; Beishuizen *et al.*, 1998; Fruchterman *et al.*, 1998). De forma geral, quando os distúrbios se instalam se desenvolve um quadro de inflamação sistêmica com conseqüente redução do fluxo sanguíneo intestinal (Mainous *et al.*, 1995; Nieuwenhuijzen *et al.*, 1996; Watkins *et al.*, 1996). Um dado interessante é que no choque hemorrágico, seguido de ressuscitação, mesmo quando a performance cardíaca e a pressão arterial se encontram em níveis adequados, observa-se significativa redução do fluxo microvascular intestinal (Flynn *et al.*, 1992; Watkins *et al.*, 1996; Fruchterman *et al.*, 1998; Smail *et al.*, 1998). Nesse contexto, observa-se vasoconstrição e hipoperfusão tecidual resultando em quadros de isquemia intestinal (Mayers & Johnson, 1998) e potencialmente de indução da SDRA (Hao *et al.*, 1997).

No contexto do sistema gastrointestinal como modulador da inflamação, Davidson *et al.* (2004), sugeriram que a linfa, mas não o plasma, coletada de ratos submetidos ao choque hemorrágico é capaz de ativar neutrófilos e células endoteliais. A injúria endotelial e os neutrófilos ativados, devido a fatores gerados durante o período de choque, foram suficientes

para esses autores mostrarem que somente a isquemia intestinal é suficiente para induzir a produção de atividade biológica na linfa após o choque hemorrágico.

Estudos conduzidos por diversos autores que sugerem relevante participação de fatores presentes na linfa, os quais modulam o recrutamento de neutrófilos, inclusive a partir da ativação de células endoteliais, do aumento da expressão de moléculas de adesão como a ICAM-1 (Deitch *et al.*, 1994; Deitch *et al.*, 2003; Deitch *et al.*, 2006).

Entretanto, estímulos nocivos ao sistema circulatório causariam perda da barreira intestinal. Dessa forma, o fenômeno de translocação bacteriana adquire relevância adicional. De fato a translocação bacteriana contribui para a inflamação sistêmica, disseminação bacteriana e suas toxinas (Baker *et al.*, 1988; Calvano *et al.*, 1994; Jiang *et al.*, 1995; Wang *et al.*, 1998). Por outro lado, mesmo na ausência de concentração de bactérias circulantes suficientes para causar inflamação sistêmica, existem estudos indicando níveis apreciáveis de citocinas inflamatórias circulantes (Moore *et al.*, 1991; Deitch *et al.*, 1994; Grotz *et al.*, 1999). Estudos revelam que o TNF- α e a IL-6 são detectados na circulação portal e sistêmica em modelos de choque hemorrágico e de endotoxemia os quais não estão relacionados com a presença de bactérias circulantes (Deitch *et al.*, 1994). Resultados similares foram observados por Mainous *et al.* (1995). Em contraste também existem estudos indicando que o trato gastrointestinal não é fonte geradora de citocinas pró-inflamatórias. Koo *et al.* (1999), demonstraram que níveis de citocinas inflamatórias (TNF- α , IL-1 β e IL-6) não estão alterados na circulação portal e sistêmica em modelo experimental de sepsis.

É interessante que a secção do ducto linfático mesentérico de ratos expostos a choque hemorrágico reduz significativamente a infiltração de neutrófilos para o pulmão (Caruso *et al.*, 2003). Estudos indicam que a microcirculação mesentérica exerce relevante efeito sobre a inflamação sistêmica e por extensão no estado funcional de neutrófilos (Deitch *et al.*, 1994; Shenkar *et al.*, 1994; Welborn *et al.*, 2000).

Conclusões

Em condições onde o ducto linfático está intacto, a I/R intestinal:

- 1.** Causa inflamação pulmonar caracterizada pela migração de neutrófilos e pelo aumento de proteínas plasmáticas extravasadas no pulmão e no intestino; Ainda, determina lesão tecidual intestinal, evidenciada pela redução da sua atividade de lactato desidrogenase;
- 2.** Induz aumento da expressão pulmonar de E-selectina, ICAM-1 e Mac-1;
- 3.** Acarreta elevação dos níveis séricos de TNF- α , IL-1 β , IL-10, LTB₄;
- 4.** Em animais tratados com PTX, reduz as lesões pulmonares e intestinais decorrentes da I/R intestinal;
- 5.** Após tratamento dos animais com L-NAME, mostramos que a falta de NO gerou exacerbada repercussões pulmonares e intestinais;
- 6.** Após o tratamento dos animais com L-NAME, reduziu os níveis sistêmicos de IL-1 β e de IL-10;
- 7.** Em ratos tratados com PTX, aumentou os níveis de IL-1 β e diminuiu os de IL-10 sistemicamente;
- 8.** Em ratos tratados com PTX, levou à redução de IL-1 β e IL-10;
- 9.** Na ausência de NO (tratamento com L-NAME), causou aumento de IL-1 β e IL-10 no soro dos animais;

Na vigência da obstrução do fluxo do ducto linfático torácico a I/R intestinal induz:

- 10.** Redução das repercussões pulmonares (recrutamento de neutrófilos e extravasamento protéico) e intestinais (extravasamento de proteínas plasmáticas e lesão tecidual);
- 11.** Sistemicamente, uma significativa diminuição dos níveis no soro de $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, e aumento de IL-10 , LTB_4 e TXB_2 ;
- 12.** Na presença de tratamento com PTX, redução dos níveis séricos de $\text{IL-1}\beta$ e aumento de LTB_4 ;
- 13.** A redução da geração de $\text{IL-1}\beta$ e LTB_4 e aumentados níveis séricos de IL-10 quando do tratamento dos ratos com L-NAME;
- 14.** Redução dos níveis de $\text{IL-1}\beta$ e IL-10 em sobrenadante de explante pulmonar;
- 15.** Redução dos níveis de $\text{IL-1}\beta$ em sobrenadante de explante pulmonar após o tratamento com PTX;
- 16.** Elevação dos títulos de $\text{IL-1}\beta$ e IL-10 após o tratamento dos animais com L-NAME;
- 17.** Redução do aumento da expressão pulmonar de E-selectina, ICAM-1 e Mac-1;

A análise da linfa coletada do ducto linfático torácico em animais submetidos a I/R intestinal revelou:

- 18.** Quantidades apreciáveis de a TNF- α , IL-1 β , IL-10, LTB₄ e TXB₂;
- 19.** Diminuição dos níveis de TNF- α e aumento de IL-1 β , IL-10, LTB₄ e TXB₂ na vigência do tratamento com L-NAME;
- 20.** Que o tratamento com PTX, causou redução de IL-1 β e aumento dos títulos de IL-10;

Em síntese:

Os dados obtidos neste estudo nos permitem concluir que a I/R intestinal gera mediadores inflamatórios os quais são transportados aos pulmões pelo ducto linfático torácico. Ao atingirem os pulmões, induzem a geração adicional de mediadores inflamatórios que contribuem para a inflamação sistêmica e potencialmente para a falência múltipla dos órgãos e sistemas.

Resumo 1. Participação dos mediadores inflamatórios na inflamação pulmonar causada pela I/R intestinal. *Envolvimento do sistema linfático.*

Resumo 2. Participação dos mediadores inflamatórios na inflamação pulmonar causada pela I/R intestinal. *Envolvimento da interrupção do fluxo linfático.*

Tratamento com PTX

Resumo 3. Participação dos mediadores inflamatórios na inflamação pulmonar causada pela I/R intestinal. *Envolvimento do sistema linfático após interferência farmacológica.*

Tratamento com PTX

Resumo 4. Participação dos mediadores inflamatórios na inflamação pulmonar causada pela I/R intestinal. *Envolvimento da interrupção do fluxo linfático após interferência farmacológica.*

Tratamento com L-NAME

Resumo 5. Participação dos mediadores inflamatórios na inflamação pulmonar causada pela I/R intestinal. *Envolvimento do sistema linfático após interferência farmacológica.*

Tratamento com L-NAME

Resumo 6. Participação dos mediadores inflamatórios na inflamação pulmonar causada pela I/R intestinal. *Envolvimento da interrupção do fluxo linfático após interferência farmacológica.*

	PTX	L-NAME
Falso-operado intacto vs I/R intacto ↑ IL-10 ↑ IL-1β	I/R intacto não tratado vs I/R intacto tratado ↑ IL-10 ↓ IL-1β	I/R intacto não tratado vs I/R intacto tratado ↑ IL-10 ↑ IL-1β
Falso-operado seccionado vs I/R seccionado ↑ IL-10 ↑ IL-1β	I/R seccionado não tratado vs I/R seccionado tratado ↑ IL-10 ↓ IL-1β	I/R seccionado não tratado vs I/R seccionado tratado = IL-10 ↑ IL-1β
I/R intacto vs I/R seccionado ↓ IL-10 ↓ IL-1β	I/R intacto tratado vs I/R seccionado tratado = IL-10 ↓ IL-1β	I/R intacto tratado vs I/R seccionado tratado ↓ IL-10 ↓ IL-1β

Resumo 7. Participação dos mediadores inflamatórios na inflamação pulmonar causada pela I/R intestinal. *Envolvimento do sistema linfático após interferência farmacológica.*

Ducto linfático intacto

↑ E-selectina
↑ ICAM-1
↑ Mac-1

Ducto linfático seccionado

↓ E-selectina
↓ ICAM-1
↓ Mac-1

I/R intestinal

Resumo 8. Participação de E-selectina, ICAM-1 e Mac-1 na inflamação pulmonar causada pela I/R intestinal. *Envolvimento do sistema linfático.*

Bibliografia

- ADAIR, T. H.; GUYTON, A. C. Modification of lymph by nodes. III. Effect of increase lymph hydrostatic pressure. **Am. J. Physiol.**, 249 (4 pt 2): H777-782, 1985.
- Al - QATTAN, M. M. Ischaemia-reperfusion injury. Implications for the hand surgeon. **J. Hand. Surg. Br.**, 23: 570-573, 1998.
- ANADOL, A. Z.; BAYRAM, O.; DURSUN, A.; ERCAN, S. Role of endogenous endothelin peptides in intestinal ischemia-reperfusion injury in rats. **Prostaglandin Leukot. Essent. Fatty Acids**, 59 (4): 279-283, 1998.
- ANDOH, A.; KIMURA, T.; FUKUDA, M.; ARAKI, Y.; FUJIYAMA, Y.; BAMBA, T. Rapid intestinal ischaemia-reperfusion injury is suppressed in genetically mast cell-deficient Ws/Ws rats. **Clin. Exp. Immunol.**, 116: 90-93, 1999.
- ARMSTRONG, L. and MILLA, A. B. Relative production of tumor necrosis factor alpha and interleukin 10 in adult respiratory distress syndrome. **Thorax**, 52: 442-446, 1997.
- BAKER, J. W.; DEITCH, E. A.; LI, M.; BERG, R. D. Hemorrhagic shock induces bacterial translocation from the gut. **J. Trauma** 28 (7): 896-906, 1988.
- BARBAS, C. S. V.; AMATO, M. B. P. **Síndrome do desconforto respiratório agudo**. ed. Permanyer Publications, 59-72, 1998.
- BARNES, P. J. Endogenous inhibitory mechanisms in asthma. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, 161: S176-S181, 2000.
- BAYLEY, R. W.; BULKLEY, G. B. ; HAMILTON, S. R.; MORRIS, J. B.; HAGLUND, H. Protection of the small intestine from nonocclusive mesenteric ischemic injury due to cardiogenic shock. **Am. J. Surg.**, 153: 108-16, 1987.
- BEISHUIZEN, A.; VERMES, I.; and HAANEN, C. Endogenous mediators in sepsis and septic shock. **Adv. Clin. Chem.**, 33: 55-131, 1998.
- BERTHIAUME, Y.; LESUR, O.; DAGENAIS. A. Treatment of adult respiratory distress syndrome: plea for rescue therapy of the alveolar epithelium. **Thorax**, 54: 150-160, 1999.

* De acordo com: ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. NBR 6023: Informação e documentação: referências: elaboração. Rio de Janeiro, 2002.

- BLAISDELL, F. W.; LIM, R. C.; AMBERG, J. R.; CHOY, S. H.; HALL, A. D.; THOMAS, A. N. Pulmonary microembolism. A cause of morbidity and death after major vascular surgery. **Arch. Surg.**, 93: 776-786, 1966.
- BORJESSON, A.; NORLIN, A.; WANG, X.; ANDERSSON, R.; FOLKESSON, H. G. TNF- α stimulate alveolar liquid clearance during intestinal ischemia-reperfusion in rats. **Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.**, 278: L3-12, 2000.
- BORJESSON, A.; WANG, X.; SUN, Z.; WALLEN, R.; DENG, X.; JOHANSSON, E.; ANDERSSON, R. Effects of N-acetylcysteine on pulmonary macrophage activity after intestinal ischemia and reperfusion in rats / with invited commentaries. **Dig. Surg.**, 17: 379-387, 2000.
- BOROS, M.; KASZAKI, J.; ORDOGH, B.; NAGY, S. Mast cell degranulation prior to ischemia decreases ischemia-reperfusion injury in the canine small intestine. **Inflamm. Res.**, 48: 193-198, 1999.
- BRADFORD MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. **Anal. Biochem.**, 72: 248-254, 1976.
- BUREAU, M. F.; DE CASTRO, C. M.; CORTESE, C.; BACHELET, M.; VARGAFTIG, B. B. 5-Lipoxygenase and endotoxin-induced microvascular albumin exchanges and leucocyte recruitment in guinea-pig lungs. **Eur. J. Pharmacol.**, 324 (1): 89-98, 1997.
- CALVANO, S. E.; THOMPSON, W. A.; MARRA, M. N.; COYLE, S. M.; DE RIESTHAL, H. F.; TROUSDALE, R. K.; BARIE, P. S.; SCOTT, R. W.; MOLDAWER, L. L.; LOWRY, S. F. Changes in polymorphonuclear leukocyte surface and plasma bactericidal/permeability-increasing protein and plasma lipopolysaccharide binding protein during endotoxemia or sepsis. **Arch. Surg.**, 129 (2): 220-226, 1994.
- CAMPELL, N. B.; BLIKSLAGER, A. T. The role of cyclooxygenase inhibitors in repair on ischaemia-injured jejunal mucosa in the horse. **Equine Vet. J. Suppl.**, 32: 59-64, 2000.
- CARDEN, D. L.; YOUNG, J. A.; GRANGER, D. N. Pulmonary microvascular injury after intestinal ischemia-reperfusion: role of P-selectin. **J. Appl. Physiol.**, 75: 2529-2534, 1993.
- CARUSO, J. M.; FEKETEOVA, E.; DAYAL, S. D.; HAUSER, C. J.; DEITCH, E. A. Factors in intestinal lymph after shock increase neutrophil adhesion molecule expression and pulmonary leukosequestration. **J. Trauma** 55: 727-733, 2003.
- CATY, M. G.; GUICE, K. S.; OLDHAM, K. T.; REMICK, D. G.; KUNKEL, S. I. Evidence for tumor necrosis factor-induced pulmonary microvascular injury after intestinal ischemia-reperfusion injury. **Ann. Surg.**, 212: 694-700, 1990.

- CAVRIANI, G. **Avaliação da inflamação pulmonar desencadeada pela isquemia e reperfusão intestinal**. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 62 p., 2001
- CAVRIANI, G.; DOMINGOS, H. V.; OLIVEIRA-FILHO, R. M.; SUDO-HAYASHI, L. S.; VARGAFITIG, B. B.; TAVARES DE LIMA, W. Lymphatic thoracic duct ligation modulates the serum levels of IL-1 β and IL-10 after intestinal ischemia/reperfusion in rats with the involvement after tumor necrosis factor- α and nitric oxide. **Shock**, 27: 209-213, 2007.
- CAVRIANI, G.; DOMINGOS, H. V.; SOARES, A. L.; TREZENA, A. G., LIGEIRO-OLIVEIRA, A. P.; OLIVEIRA-FILHO, R. M.; SUDO-HAYASHI, L. S.; TAVARES DE LIMA, W. Lymphatic system as a path underlying the spread of lung and gut injury after intestinal ischemia/reperfusion in rats. **Shock**, 23: 330-336, 2005
- CAVRIANI, G.; OLIVEIRA-FILHO, R. M.; TREZENA, A. G.; DA SILVA, Z. L.; DOMINGOS, H. V.; ARRUDA, M. J.; JANCAR, S.; TAVARES DE LIMA, W. Lung microvascular permeability and recruitment are differently regulated by nitric oxide in a rat model of intestinal ischemia-reperfusion. **Eur. J. Pharmacol.**, 494 (2-3): 241-249, 2004.
- COELHO, F. R.; CAVRIANI, G.; SOARES A. L.; TEIXEIRA, S. A.; ALMEIDA, P. C.; SUDO-HAYASHI, L. S.; MUSCARÁ, M. N.; OLIVEIRA-FILHO, R. M.; VARGAFITIG, B. B.; TAVARES DE LIMA, W. Lymphatic-borne IL-1 β and inducible isoform of nitric oxide synthase trigger the bronchial hyporesponsiveness after intestinal I/R in rats. **Shock**, 2007.
- COOPER, D.; RUSSELL, J.; CHITMAN, K. D.; WILLIAMS, M. C.; WOLF, R. E.; GRANGER, D. N. Leukocyte dependence of platelet adhesion in postcapillary venules. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, 286 (5): H1895-1900, 2004.
- DAHLEN, S. E.; HANSSON, G.; HEDQVIST, P.; BJORCK, T.; GRANSTROM, E.; DAHLEN, B. Allergen challenge of lung tissue from asthmatic elicits bronchial contraction that correlates with the release of leukotrienes C4, D4, E4. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, 80: 1712-1716, 1983.
- DAVIDSON, M. T.; DEITCH, E. A.; LU, Q.; OSBAND, A.; FEKETEOVA, E.; NEMETH, Z. H.; HASKO, G.; XU, D. Z. A study of the biologic activity of trauma-hemorrhagic shock mesenteric lymph over time and the relative role of cytokines. **Surgery**, 136: 32-41, 2004.
- DAYAL, S. D.; HASKO, G.; LU, Q.; XU, D. Z.; CARUSO, J. M.; SAMBOL, J. T.; DEITCH, E. A. Trauma/hemorrhagic shock mesenteric lymph upregulates adhesion

- molecule expression and IL-6 production in human umbilical vein endothelial cells. **Shock** 17 (6): 491-495, 2002.
- DEFRAIGNE, J. O.; PINCEMAIL, J. Local and systemic consequences of severe ischemia and reperfusion of the skeletal muscle. Physiopathology and prevention. **Acta. Chir. Belg.**, 98: 176-186, 1998.
- DEITCH, E. A. Role of the gut lymphatic system in multiple organ failure. **Curr. Opin. Crit. Care**, 7 (2): 92-98, 2001.
- DEITCH, E. A.; FEKETEOVA, E.; ADAMS, J. M.; FORSYTHE, R. M.; XU, D. Z.; ITAGAKI, K.; REDL, H. Lymph from a primate baboon trauma hemorrhagic shock model activates human neutrophils. **Shock**, 25 (5): 460-463, 2006.
- DEITCH, E. A.; SHI, H. P.; LU, Q.; FEKETEOVA, E.; XU, D. A. Z. Serine proteases are involved in the pathogenesis of trauma-hemorrhagic shock-induced gut and lung injury. **Shock**, 19 (5): 452-456, 2003.
- DEITCH, E. A.; XU, D. Z.; FRANKO, L.; AYALA, A.; CHAUDRY, I. H.; Evidence favoring the role of the gut as a cytokine-generating organ in rats subjected to hemorrhagic shock. **Shock**, 1: 141-146, 1994.
- DEMLING, R. H.; LALONDE, C.; JIN, L. J.; KATZ, A.; RYAN, P. Comparison of the postburn hyperdynamic state and changes in lung function (effect of wound bacterial content). **Surgery**, 100 (5): 828-835, 1986.
- DESAI, S. R. Acute respiratory distress syndrome: imaging of the injured lung. **Clin. Radiol.**, 57 (1): 8-17, 2002.
- DIB, M.; ZHAO, X.; WANG, X. D.; ANDERSSON, R. Role of mast cell in the development of pancreatitis-induced multiple organ dysfunction. **Br. J. Surg.**, 89 (2): 172-178, 2002.
- EISERICH, J. P.; HRISTOVA, M.; CROSS, C. E.; JONES, A. D.; FREEMAN, B. A.; HALLIWELL, B.; van der VLIET, A. Formation of nitric oxide-derived inflammatory oxidants by myeloperoxidase in neutrophils. **Nature**, 391 (6665): 393-397, 1998.
- FILEP, J. G.; BRAQUET, P.; MOZES, T. Interactions between platelet-activating factor and prostanoids during mesenteric ischemia-reperfusion-induced shock in the anesthetized dog. **Circ. Shock**, 35 (1): 1-8, 1991.
- FLYNN, A. E.; COGGINS, D. L.; GOTO, M.; ALDEA, G. S.; AUSTIN, R. E.; DOUCETTE, J. W.; HUSSEINI, W.; HOFFMAN, J. L. Does systolic subepicardial perfusion come from retrograde subendocardial flow? **Am. J. Physiol.**, 262 (6 Pt 2): H1759-1769, 1992.
- FRANGOIANNIS, N. G.; MENDOZA, L. H.; LINDSAY, C. M.; BALLANTYNE, L. H.; MICHAEL, C. W. IL-10 is induced in the reperfused myocardium and may modulated the reaction to injury. **J. Immunol.**, 165 (5): 2798-2708, 2000.

- FRANGOIANNIS, N. G.; SMITH, W. C.; ENTMAN, M. L. The inflammatory response in myocardial infarction. **Cardiovasc. Res.**, 53 (1): 31-47, 2002.
- FRIEDMAN, G.; JANKOWSKI, S.; MARCHAND, A.; GOLDMAN, M.; KAHN, R. J.; VINCENT, J. L. Blood interleukin-10 levels parallelethe severity of septic shock. **J. Crit. Care**, 12: 183-187, 1997.
- FRUCHTERMAN, T.M.; SPAIN, D. A.; WILSON, M. A.; HARRIS, P. D.; GARRISON, R. N. Selective microvascular endothelial cell dysfunction in the small intestine following resuscitated hemorrhagic shock. **Shock**, 10 (6): 417-422, 1998.
- GAINES, G. C.; WELBORN, M. B.; MOLDAWER, L. L.; HUBER, T. S.; HARWARD, T. R.; SEEGER, J. M. Attenuation of skeletal muscle ischemia/reperfusion injury by inhibition of tumor necrosis factor. **J. Vasc. Surg.**, 29: 370-376, 1999.
- GALHARDO, F. P. I. & MARTINEZ, J. A. B. Síndrome do desconforto respiratório agudo. *Medicina Ribeirão Preto*, 36: 248-256, 2003.
- GALLI, S. J. New insghts into “The riddle of the mast cells ”Microenvironmental regulation of mast cell development and phenotypic heterogeneity. **Lab. Invest.**, 62 (1): 5-33, 1990.
- GALLI, S.; KALESNIKOFF, J.; GRIMBALDESTON, M. A.; ADRIAN, M. Mast cells as “tunable” effector and immunoregulatory cells. **Rev. Immunol.**, 23: 749–786, 2005.
- GANDO, S.; NANZAKI, S.; KEMMOTSU, O. Disseminated intravascular coagulation and sustained systemic inflammatory response syndrome predict organ dysfunctions after trauma: aplication of clinical decision analysis. **Ann. Surg.**, 229: 121-127, 1999.
- GOGOS, A. C.; DROSOU, E.; BASSARIS, P. H.; SKOUTELIS, A. Pro-versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options. **The Journal of Infectious Diseases**, 181: 176-180, 2000.
- GOLDMAN, G.; WELBOURN, R.; KLAUSNER, J. M.; KOBZIK, L.; VALERI, C. R.; SHEPRO, D.; HECHT, H. B. Mast cell and leukotrienes mediate neutrophil sequestration and lung edema after remote ischemia in rodentes. **Surgery**, 112: 578-586, 1992.
- GRACE, P. A. Ischaemia-reperfusion injury. **Br. J. Surg.**, 81: 637-647, 1994.
- GREENWAY, C. V.; LAWSON, A. E.; STARK, R. D. The effect of haemorrhage on hepatic artery and portal vein flows in anesthezied cat. **J. Physiol.**, 193: 375-379, 1967.
- GROTZ, M. R.; DEITCH, E. A.; DING, J.; XU, D.; HUANG, Q.; REGEL, G. Intestinal cytokine response after gut ischemia: role of gut barrier failure. **Ann. Surg.**, 229: 478-486, 1999.

- GUIDOT, D. M.; REPINE, M. J.; HYBERTSON, B. M.; REPINE, J. E. Inhaled nitric oxide prevents neutrophil-mediated, oxygen radical-dependent leak in isolated rat lung. **Am. J. Physiol.**, 269 (1 pt 1): L2-5, 1995.
- HACKEL, D. B.; JENNINGS, R. B. **The heart**. In: RUBIN, E.; FARBER, D. J., eds - Pathology. Philadelphia: lippincot, 515-525, 1988.
- HAO, Q.; HYMAN, A. L.; CHOE, E. U. A novel model to study the effects of burn lymph on pulmonary vascular hemodynamic variable. **J. Trauma**, 43: 453-457, 1997.
- HILL, J.; LINDSAY, T.; RUSCHE, J.; VAKERI, C. R.; SHEPRO, D.; HECHTMAN, H. B. A MAC-1 antibody reduces liver and lung injury but not neutrophil sequestration after intestinal ischemia-reperfusion. **Surgery**, 112: 166-172, 1992.
- HINSHAW, L. B.; Sepsis/septic shock: Participation of the microcirculation: An abbreviated review. **Crit. Care Med.**, 24 (6): 1072-1078, 1996.
- HONDA, Z.; ISHII, S.; SHIMIZU, T. Platelet-activating factor receptor. **J. Biochem.**, 131 (6): 773-779, 2002.
- HOSSAIN, M. A.; HAMAMOTO, I.; WAKABAYASHI, H.; GODA, F.; KOBAYASHI, S.; MEBA, T.; MAETA, H. Experimental study of intraportal prostaglandin E1 on hepatic blood flow during reperfusion after ischaemia and hepatectomy. **Br. J. Surg.**, 86: 776-783, 1999.
- HU, X. M.; LU, Y.; YAO, S. L. Propofol reduces intercellular adhesion molecule-1 expression in lung injury following intestinal ischemia/reperfusion in rats. **Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue**, 17: 53-56, 2005.
- HUBBARD, A. K.; ROTHLEIN, R. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression and cell signaling cascades. **Free Radic. Biol. Med.**, 1; 28 (9): 1379-1386, 2000.
- HUDSON, L. D.; STEINBERG, K. P. Epidemiology of acute lung injury and ARDS. **Chest.**, 116 (1): 74S-82S, 1999.
- IALENTI, A.; IANARO, A.; MONCADA, S.; DIROSA, M. Modulation of acute inflammation by endogenous nitric oxide. **Eur. J. Pharmacol.**, 211 (2): 177-182, 1992.
- IKAI, M.; ITOH, M.; JOH, T.; YOKOYAMA, Y.; OKADA, N.; OKADA, H. Complement plays an essential role in shock following intestinal ischaemia in rats. **Clin. Exp. Immunol.**, 106 (1): 156-159, 1996.
- INCZE, F. Latest results of intensive care of sepsis, septic shock and multiple organ injuries. **Orv. Hetil.**, 140: 515-520, 1999.
- IWATA, F.; JOH, T.; YOKOYAMA, Y.; ITOH, M. Role of endogenous nitric oxide in ischaemia-reperfusion injury of rat gastric mucosa. **J. Gastroenterol. Hepatol.**, 13: 997-1001, 1998.

- JI, Q.; ZHANG, L.; JIA, H.; XU, J. Pentoxifylline inhibits endotoxin-induced NF-kappa B activation and associated production of proinflammatory cytokines. **Ann. Clin. Lab. Sci., Autumn**, 34: 427-436, 2004.
- JIANG, J.; BAHRAMI, S.; LEICHTFRIED, G.; REDL, H.; OHLINGER, W.; SCHLAG, G. Kinetics of endotoxin and tumor necrosis factor appearance in portal and systemic circulation after hemorrhagic shock in rats. **Ann. Surg.**, 221 (1): 100-106, 1995.
- KANWAR, S.; KUBES, P. Mast cells contribute to ischemia-reperfusion-induced granulocyte infiltration and intestinal dysfunction. **Am. J. Physiol.**, 267: G316-321, 1994.
- KIM, H.; KIM, K. H. Role of nitric oxide and mucus in ischemia/reperfusion-induced gastric mucosa injury in rats. **Pharmacology**, 62: 200-207, 2001.
- KIMURA, T.; FUJIYAMA, Y.; SASAKI, M.; ANDOH, A.; FUKUDA, M.; NAKAJIMA, S.; BAMBA, T. The role of mucosal mast cell degranulation and free-radical generation in intestinal ischaemia-reperfusion injury in rats. **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.**, 10: 659-666, 1998.
- KOIKE, K.; YAMAMOTO, Y.; HORI, Y.; ONO, T. Group IIA phospholipase A2 mediates lung injury in intestinal ischemia-reperfusion. **Ann. Surg.**, 232 (1): 90-97, 2000.
- KOKSOY, C.; KUZU, M. A.; KUZU, I.; ERGUN, H.; GURHAN, I. Role of tumor necrosis factor in lung injury caused by intestinal ischaemia-reperfusion. **Br. J. Surg.**, 88: 464-468, 2001.
- KOKSOY, C.; KUZU, M.A.; ERGUN, H.; DEMIRPENCE, E.; ZULFIKAROGLU, B. Intestinal ischemia and reperfusion impairs vasomotor functions of pulmonary vascular bed. **Ann. Surg.**, 231 (1): 105-111, 2000.
- KOO, D. J.; ZHOU, M.; JACKMAN, D.; CIOFFI, W. G.; BLAND, K. I.; CHAUDRY, I. H.; WANG, P. Is gut the major source of proinflammatory cytokine release during polymicrobial sepsis? **Bioch. Bioph. Acta**, 1454: 289-295, 1999.
- KREIMEIER, U. Pathophysiology of fluid imbalance. **Crit. Care Med.** 4 (2): S3-S7, 2000.
- KUBES, P. and GABOURY, P. J. Rapid mast cell activation causes leukocyte-dependent and-independent permeability alterations. **Am. J. Physiol.**, 271 (Heart Circ. Physiol. 40): H2438-H2446, 1996.
- KUBES, P.; and GRANGER, D. N. Nitric oxide modulates microvascular permeability. **Am. J. Physiol.**, 262: H611-H615, 1992.
- KUBES, P.; SUZUKI, M.; GRANGER, N. Nitric oxide: An endogenous modulator of leukocyte adhesion. **Proc. Natl. Acad. Sci., USA.** 88: 4651-4655, 1991.

- KUZU, M. A.; KOKSOY, C.; KUZU, I.; GURHAN, I.; ERGUN, H.; DEMIRPENCE, E.
Role of integrins and intracellular adhesion molecule-1 in lung injury after intestinal ischemia-reperfusion. **Am. J. Surg.**, 183 (1): 70-74, 2002.
- KYRIAKIDES C, FAVUZZA J, WANG Y, AUSTEN WG JR, MOORE FD JR, HECHTMAN HB.
Recombinant soluble P-selectin glycoprotein ligand 1 moderates local and remote injuries following experimental lower-torso ischaemia. **Br. J. Surg.**, 88: 825-830, 2001.
- LANE, J. S.; TODD, K. E.; LEWIS, M. P.; GLOOR, B.; ASHLEY, S. W.; REBER, H. A.; McFADDEN, D. W.; CHANDLER, C. F. **Surgery**, 122 (2): 288-294, 1997.
- LANOUE, J. L.; IGLESIAS, J. L.; ROGERS, T. E.; KIM, L. T.; MENG, Y.; MYERS, S. I.; TURNAGE, R. H. Alveolar macrophage response to remote organ injury. **Shock**, 9: 261-265, 1998.
- LIU, J.; MARINO, M. W.; WONG, G.; GRAIL, D.; DUNN, A.; BETTADAPURA, J.; SLAVIN, A. J.; OLD, L.; BERNARD, C. C. TNF is a potent anti-inflammatory cytokines in autoimmune-mediated demyelination. **Nat. Med.**, 4 (1): 78-83, 1998.
- LO, C. J.; FU, M.; CRYER, H. G. Interleukin 10 inhibits alveolar macrophage production of inflammatory mediators involved in adult respiratory distress syndrome. **J. Surg. Res.**, 79 (2): 179-184, 1998.
- MAIER, R. V.; MENDEZ, C. **Respiratory Insufficiency**. In: Feliciano, D. V.; Moore, E. E.; Mattox, K. L. Trauma. 3^o ed. Stamford: Appleton & Lange: 1107-1131, 1996.
- MAINOUS, M. R.; ERTEL, W.; CHAUDRY, I. H.; DEITCH, E. A. The gut: a cytokine-generating organ in systemic inflammation? **Shock**, 4 (3): 193-199, 1995.
- MALANGONI, M. A.; LIVINGSTON, D. H.; SONNENFELD, G.; POLK, H. C. Jr. Interferon gamma and tumor necrosis factor alpha. Use in gram-negative infection after shock. **Arch. Surg.**, 125 (4): 444-446, 1990.
- MANGINO, M. J.; ANDERSON, C. B.; MURPHY, M. K.; BRUNT, E.; TURK, J. Mucosal arachidonate metabolism and intestinal ischemia-reperfusion injury. **Am. J. Physiol.**, 257: G299-307, 1989.
- MARCHANT, A.; DEVIERE, J.; BYL, B.; DE GRROOTE, D.; VINCENT, J.; GOLDMAN, M. Plasma levels of cytokines in primary septic shock in humans: correlation with disease severity. **J. Infect. Dis.**, 172: 296-301, 1995.
- MARKS, J. D.; SCHAPER, A.; KRAMER, R. W.; KATZ, J. A. Pressure and flow limitations of anesthesia ventilators. **Anesthesiology**, 71: 403-408, 1989.
- MATHESON, P. J.; WILSON, M. A.; GARRISON, R. N. Regulation of intestinal blood flow. **J. Surg. Res.**, 93 (1): 182-196, 2000.

- MAXWELL, S. R.; LIP, G. Y. Free radicals and antioxidants in cardiovascular disease. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, 44: 307-317, 1997.
- MAYERS, I. and JOHNSON, D. The nonspecific inflammatory response to injury. **Can. J. Anesth.**, 45 (9): 871-879, 1998.
- McCORD, J. M. Oxygen-derived free radicals in post-ischaemic tissue injury. **N. Engl. J. Med.**, 312: 159-163, 1985.
- McGUIRE, T. R.; BOCIEK, G. R.; PAVLETIC, S. Z.; HOCK, L.; LYNH, J.; SCHNEIDER, J.; HOIE, E. B.; TARANTOLO, S.; HAIRE, W. D. Organ dysfunction following stem cell transplantation: relationship to plasma cytokine concentrations. **Bone Marrow Transplant.**, 28 (9): 889-893, 2001.
- METCALFE, D. D.; BARM, D.; MEKORI, Y. A. Mast cell. **Physiol. Rev.**, 77: 1033-1079, 1997.
- MICHETTI, C.; COIMBRA, R.; HOYT, D. B.; LOOMIS, W.; JUNGER, W.; WOLF, P. Pentoxifylline reduces acute lung injury in chronic endotoxemia. **J. Surg. Res.**, 115 (1): 92-99, 2003.
- MITSUOKA, H.; UNNO, N.; SAKURAI, T.; KANEKO, H.; SUZUKI, S.; KONNO, H.; TERAOKAWA, S.; NAKAMURA, S. Pathophysiological role of endothelins in pulmonary microcirculatory disorders due to intestinal ischaemia and reperfusion. **J. Surg. Res.**, 87 (2): 143-151, 1999.
- MIURA, M.; ICHINOSE, M.; KAGEYAMA, N.; TOMAKI, M.; TAKAHASHI, T.; ISHIKAWA, J.; OHUCHI, Y.; OYAKE, T.; ENDOH, N.; SHIRATO, K. Endogenous nitric oxide modifies antigen-induced microvascular leakage in sensitized guinea pig airways. **J. Allergy Clin. Immunol.**, 98: 144, 1996.
- MOORE, F. A.; MOORE, E. E.; POGGETTI, R. Gut bacterial translocation via the portal vein: a clinical perspective with major torso trauma. **J. Trauma**, 31: 629-638, 1991.
- MUKUNDAN, C.; GURISH, M. F.; AUSTEN, K. F.; HECHTMAN, H. B.; FRIEND, D. S. Mast cell mediation of muscle and pulmonary injury following hindlimb ischemia-reperfusion. **J. Histochem. Cytochem.**, 49: 1055-1056, 2001.
- NAGASE, T.; ISHII, S.; KUME, K.; UOZUMI, N.; IZUMI, T.; OUCHI, Y.; SHIMIZU, T. Platelet-activating factor mediates acid-induced lung injury in genetically engineered mice. **J. Clin. Invest.**, 104: 1071-1076, 1999.
- NARITA, K.; KUWABARA, Y.; FUJII, Y. Lung injury after intestinal ischemia-reperfusion may be avoided by the reduced absorption of locally produced cytokines. **Surg. Today**, 34 (11): 937-942, 2004.

- NIEUWENHUIJZEN, G. A.; DEITCH, E. A.; GORIS, R. J. Infection, the gut and the development of the multiple organ dysfunction syndrome. **Eur. J. Surg.**, 162 (4): 259-273, 1996.
- OLANDERS, K.; SUN, Z.; BORJESSON, A.; DIB, M.; ANDERSSON, E.; LASSON, A.; OHLSSON, T.; ANDERSSON, R. The effect of intestinal ischemia and reperfusion injury on ICAM-1 expression, endothelial barrier function, neutrophil tissue influx, and protease inhibitor levels in rats. **Shock**, 18: 86-92, 2002.
- OLSZEWSKI, W. L. The lymphatic system in body homeostasis: physiological conditions. **Lymphat. Res. Biol.** 1 (1): 11-24, 2003.
- PACHTER, H. L.; SPENCER, F. C.; HOFFSTETTER, S. R.; LIANG, H. G.; COPPA, G. F. Significant trends in the treatment of hepatic trauma. Experience with 411 injury. **Ann. Surg.**, 215: 492-502, 1992.
- PANÉS, J. and GRANGER, D. N. Leukocyte-endothelial cell adhesion: avenues for therapeutic intervention. **British Journal of Pharmacol.**, 126: 537-550, 1999.
- PARRILLO, J. E.; PARKER, M. M.; NATANSON, C.; SUFFREDINI, A. F.; DANNER, R. L.; CUNNION, R. E.; OGNIBENE, F. P. Septic shock in humans, advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction and therapy. **Ann. Intern. Med.**, 113 (3): 227-242, 1990.
- PELOSI, P.; ASPESI, M.; FRANCHI, D.; COLOMBO, G.; GAMBERONI, C.; CAIRONI, P.; BOTTINO, N. Mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome. New trends. **AACN Clin. Issues**, 11 (2): 179-197, 2000.
- PINSKY, M. R.; VINCENT, J. L.; DEVIERE, J.; ALEGRE, M.; KAHN, R. J.; DUPONT, E. Serum cytokine levels in human septic shock: relation to multiple-system organ dysfunction and mortality. **Chest**, 103: 565-575, 1993.
- POSS, W. B.; TIMMONS, O. D.; FARRUKH, I. S.; HOIDAL, J. R.; AND MICHAEL, J. R. Inhaled nitric oxide prevets the increase in pulmonary vascular permeability caused by hydrogen peroxide. **J. Appl. Physiol.**, 79: 886, 1995.
- POULTER, L. W.; JANOSSY, G.; POWER, C.; SREENAN, S.; & BURKE, C. Immunological/physiological relationships in asthma: potential regulation by lung macrophages. **Immunol. Today**, 15 (6): 258-261, 1994.
- PREDALIER, A. Late-phase reaction in asthma: basic mechanism. **Int. Arch. Allergy Immunol.**, 101 (3): 322-325, 1993.
- PRUITT, J. H.; WELBORN, M. B.; EDWARDS, P. D.; HARWARD, T. R.; SEEGER, J. W.; MARTIN, T. D.; SMITH, C.; KENNEY, J. A.; WESDORP, R. I.; MEIJER, S.; CUESTA, M. A.; ABOUHANZE, A.; COPELAND, E. M. 3rd, GIRI, J.; SIMS, J. E.;

- MOLDAWER, L. L.; OLDENBURG, H. S. Increased soluble interleukin-1 type II receptor concentrations in postoperative patients and in patients with sepsis syndrome. **Blood**, 87: 3282-3288, 1996.
- RADOMSKI, M. W.; PALMER, R. M.; MONCADA, S. Characterization of the L-arginine: nitric oxide pathway in human platelets. **Br. J. Pharmacol.**, 101: 325-328, 1990.
- RAHAT, M. A.; LAHAT, N.; SMOLLAR, J.; BROD, V.; KINARTY, A.; BITTERMAN, H. Divergent effects of ischemia/reperfusion and nitric oxide donor on TNFalpha mRNA accumulation in rat organs. **Shock**, 15, 312-317, 2001.
- REDDING, G. J. Current concepts in adult respiratory distress syndrome in children. **Curr. Opin. Pediatr.**, 13 (3): 261-266, 2001.
- REHN, M.; HILD, D.; DIENER, M. Upregulation of cyclooxygenase-2 and thromboxane A2 production mediate the action of tumor necrosis factor-alpha in isolated rat myenteric ganglia. **Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.**, 289 (3): G586-891, 2005.
- RODING, B.; SCHENK, W. Mesenteric blood flow after hemorrhage in anesthetized and unanesthetized dogs. **Surgery**, 68: 857-61, 1970.
- ROLA-PLESZCZYNSKI, M.; STANKOVA, J. Leukotriene B4 enhances interleukin-6 (IL-6) production and IL-6 messenger RNA accumulation in human monocytes in vitro: transcriptional and posttranscriptional mechanisms. **Blood**, 80 (4): 1004-1011, 1992.
- ROSSI, A.; PERGOLA, C.; CUZZOCREA, S.; SAUTEBIN, L. The role of 5-lipoxygenase and leukotrienes in shock and ischemia-reperfusion injury. **Scientific World J.**, 7: 56-74, 2007.
- ROTHENBACH, P.; TURNAGE, R. H.; IGLESIAS, J.; RIVA, A.; BARTULA, L.; MYERS, S. I. Downstream effects of splanchnic ischemia-reperfusion injury on renal function and eicosanoid release. **J. Appl. Physiol.**, 83 (2): 530-536, 1997.
- RUBIN, Y.; NAVON, G. Inhibition of sodium influx and improved preservation of rat hearts during hypothermic ischemia by furosemide and bumetanide: a ²³Na- and ³¹P-NMR study. **J. Mol. Cell Cardiol.**, 25 (12): 1403-1411, 1993.
- SAKASHITA, Y.; HIYAMA, E.; IMAMURA, Y.; MURAKAMI, Y.; SUGAHARA, Y.; TAKESUE, Y.; MATSUURA, Y.; YOKOYAMA, T. Generation of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the gut in zymosan-induced peritonitis. **Hiroshima J. Med. Sci.**, 49 (1): 43-48, 2000.
- SALVEMINI, D.; MASINI, E.; PISTELLI, A.; MANNAIONI, P. F.; VANE, J. Nitric oxide: a regulatory mediator of mast cell reactivity. **J. Cardiovasc. Pharmacol.**, (suppl 3): 258, 1992.

- SCARABELLI, T. M.; STEPHANOU, A.; PASINI, E.; COMINI, L.; RADDINO, R.; KNIGHT, R. A.; LATCHMAN, D. S. Different signaling pathways induced apoptosis in endothelial cells and cardiac myocytes during ischemia/ reperfusion injury. **Circ. Res.**, 90 (6): 745-748, 2002.
- SCHMID-SCHÖNBEIN, G. W. Mechanisms causing initial lymphatics to expand and compress to promote lymph flow. **Arch. Histol. Cytol.**, 53 Suppl:107-114, 1990.
- SEEKAMP, A.; WARREN, J. S.; REMICK, D. G.; TILL, G. O.; WARD, P. A. Requirements for tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 in limb ischemia/reperfusion injury and associated lung injury. **Am. J. Pathol.**, 143: 453-463, 1993.
- SHENKAR, R.; COULSON, W. F.; ABRAHAM, E. Hemorrhage and resuscitation induce alterations in cytokine expression and the development of acute lung injury. **Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.**, 10: 290-297, 1994.
- SIROIS, M. G.; JANCAR, S.; BRAQUET, P.; PLANTE, G. E.; and SIROIS, P. PAF increases vascular permeability in selected tissues: effect of BN-52021 and L-655, 240. **Prostaglandins**, 36: 631-644, 1988.
- SMAIL, N.; WANG, P.; CIOFFI, W. G.; BLAND, K. I.; CHAUDRY, I. H. Resuscitation after uncontrolled venous hemorrhage: Does increased resuscitation volume improve regional perfusion? **J. Trauma**, 44 (4): 701-708, 1998.
- SORKINE, P.; SETTON, A.; HALPERN, P.; MILLER, A.; RUDICK, V.; MARMOR, S.; KLAUSNER, J. M.; GOLDMAN, G. Soluble tumor necrosis factor receptors reduces bowel ischemia-induced lung permeability and neutrophil sequestration. **Crit. Care Med.**, 23: 1377-1381, 1995.
- SOUZA, D. G.; CARA, D. C.; CASSALI, G. D.; COUTINHO, S. F.; SILVEIRA, M. R.; ANDRADE, S. P.; POOLE, S. P.; TEIXEIRA, M. M. Effects of the PAF receptor antagonist UK74505 on local and remote reperfusion injuries following ischaemia of the superior mesenteric artery in the rat. **Br. J. Pharmacol.**, 131: 1800-1808, 2000.
- SOUZA, D. G.; GUABIRABA, R.; PINHO, V.; BRISTOW, A.; POOLE, S.; TEIXEIRA, M. M. IL-1 beta driven endogenous IL-10 production protects against the systemic and local acute inflammatory response following intestinal reperfusion injury. **J. Immunol.**, 170: 4759-4766, 2003.
- SOUZA, D. G.; VIEIRA, A. T.; SOARES, A. C.; PINHO, V.; NICOLI, J. R.; VIEIRA, L. Q.; TEIXEIRA, M. M. The essential role of the intestinal microbiota in facilitating acute inflammatory responses. **J. Immunol.**, 173: 4137-4146, 2004.

- STHAL, R. F.; DEUTSH, E.; FISHER, C. A.; WARSAW, D. S.; ADDONIZIO, V. P. Cardiac ischemia and endothelial function in the isolated rabbit heart. **J. Surg. Res.**, 47: 97-104, 1989.
- SUDO, L. S. and LEME, J. G. The inflammatory responses of rats depleted of lymphocytes or with an artificial obstruction of the thoracic duct. **Br. J. Exp. Pathol.**, 61: 176-185, 1980.
- SUN, Z.; WANG, X.; DENG, X.; LASSON, A.; WALLEN, R.; HALLBERG, E.; ANDERSSON, R. The influence of intestinal ischemia and reperfusion on bidirectional intestinal barrier permeability, cellular membrane integrity, proteinase inhibitors, and cell death in rats. **Shock**, 10: 203-212, 1998.
- SWARTZ, M. A. The physiology of the lymphatic system. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, 50 (1-2): 3-20, 2001.
- SZABÓ, A.; BOROS, M.; KASZAKI, J.; NAGY, S. The role of mast cell in mucosal permeability changes during ischemia-reperfusion injury of the small intestine. **Shock**, 8: 284-291, 1997.
- TAKADA, K.; YAMASHITA, K.; SAKURAI-YAMASHITA, Y.; SHIGEMATSU, K.; HAMADA, Y.; HIOKI, K.; TANIYAMA, K. Participation of nitric oxide in the mucosal injury of rat intestine induced by ischemia-reperfusion. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, 287: 403-407, 1998.
- TAMION, F.; RICHARD, V.; LYOUNI, S.; DAVEAU, M.; BONMARCHAND, G.; LEROY, J.; THUILLEZ, C.; LEBRETON, J. P. Gut ischemia and mesenteric synthesis of inflammatory cytokines after hemorrhagic or endotoxic shock. **Am. J. Physiol.**, 273: G314-321, 1997.
- TANAKA, N.; KITA, T.; KASAI, K.; NAGANO, T. The immunocytochemical localization of tumor necrosis factor and leukotriene in the rat heart and lung during endotoxin shock. **Virchows Arch.**, 424 (3): 273-277, 1994.
- TAVARES DE LIMA, W.; STEIL, A. A.; RUSSO, M.; STAROBINAS, N.; TEIXEIRA, C. F.; JANCAR, S. Lipid mediators, tumor necrosis factor and nitric oxide and their interactions in immune-complex-induced lung injury. **Eur. J. Pharmacol.**, 358: 69-75, 1998.
- TERADA, L. S.; HYBERTSON, B. M.; CONNELLY, K. G.; WEILL, D.; PIERMATTEI, D.; REPINE, J. E. XO increase neutrophil adherence to endothelial cells by a dual ICAM-1 and P-selectin-mediated mechanism. **J. Appl. Physiol.**, 82: 866-873, 1997.
- TERADA, L. S.; MAHR, N. N.; JACOBSON, E. D. Nitric oxide decreases lung injury after intestinal ischemia. **J. Appl. Physiol.**, 81: 2456-2460, 1996.

- THEOHARIDES, T. C.; COCHRANE, D. E. Critical role of mast cells in inflammatory diseases and the effect of acute stress. **J. Neuroimmunol.**, 146: 1-12, 2004.
- TILNEY, N. L. Patterns of lymphatic drainage in the adult laboratory rat. **J. Anat.**, 109: 369-383, 1971.
- TOLLENS, T.; JANZING, H.; BROOS, P. The pathophysiology of the acute compartment syndrome. **Acta. Chir. Belg.**, 98: 171-175, 1998.
- TURNAGE, R. H.; KADESKY, K. M.; BARTULA, L.; MYERS, S. I. Pulmonary thromboxane release following intestinal reperfusion. **J. Surg. Res.**, 58 (6): 552-557, 1995.
- TURNAGE, R. H.; LaNOUE, J. L.; KADESKY, K. M.; MENG, Y.; MYERS, S. I. Thromboxane A₂ mediates increase pulmonary microvascular permeability after intestinal reperfusion. **J. Appl. Physiol.**, 82: 592-598, 1997.
- VALLET, B.; CURTIS, S.E.; LUND, N.; CAIN, S.M. Intestinal mucosa injury during experimental endotoxin-induced shock. **Ann. Fr. Anesth. Reanim.**, 13 (5): 675-684, 1994.
- VAN SOEREN, M. H.; DIEHL-JONES, W. L.; MAYKUT, R. J.; HADDARA, W. M. Pathophysiology and implications for treatment of acute respiratory distress syndrome. **AACN Clin. Issues**, 11 (2): 179-197, 2000.
- VAN ZEE, K.J.; KOHNO, T.; FISCHER, E.; ROCK, C.S.; MOLDAWER, L.L.; LOWRY, S.F. Tumor necrosis factor soluble receptors circulate during experimental and clinical inflammation and can protect against excessive tumor necrosis factor alpha in vitro and in vivo. **Proc. Natl. Acad. Sci., USA**, 89 (11): 4845-4849, 1992.
- WAGNER, J. G.; HARKEMA, J. R.; ROTH, R. A. Pulmonary leukostasis and the inhibition of airway neutrophil recruitment are early events in the endotoxemic rat. **Shock**, 17 (2): 151-158, 2002.
- WAISMAN, D.; BROD, V.; DICKSTEIN, R.; ABRAMOVICH, A.; ROTSCHILD, A.; BITTERMAN, H. Effects of inhaled nitric oxide on lung injury after intestinal ischemia-reperfusion in rats. **Shock**, 23: 150-155, 2005.
- WANG, W.; SMAIL, N.; WANG, P.; CHAUDRY, I.H. Increase gut permeability after hemorrhage is associated with upregulation of local and systemic IL-6. **J. Surg. Res.**, 79 (1): 39-46, 1998.
- WANNER, G. A.; MULLER, P.; ERTEL, W.; BUSC, C. J.; MENDER, M.D.; MESSNER, K. Differential effects of cyclooxygenase metabolites on proinflammatory cytokine release by Kupffer cells after liver ischemia and reperfusion. **Am. J. Surg.**, 175: 146-151, 1998.

- WARD, D.T.; LAWSON, S. A. GALLAGHER, C. M.; CONNER, W. C.; SHEA-DONOHUE, T. Sustained nitric oxide production via L-arginine administration ameliorates effects of intestinal ischemia-reperfusion. **Journal of Surgical Research**, 89: 13-19, 2000.
- WARE, L. B.; MATTHAY, M. A. The acute respiratory distress syndrome. **N. Engl. J. Med.**, 4; 342: 1334-1349, 2000.
- WATKINS, J. M.; SPAIN, D. A.; KRYSZTOPIK, R.; DOWNARD, P. J.; WILSON, M. A.; GARRISON, R. N. Heparin preserves intestinal perfusion after hemorrhage and resuscitation. **J. Surg. Res.**, 66: 154-158, 1996.
- WELBORN, M. B.; OLDENBURG, H. S. A.; HAS, J. P. The relationship between visceral ischemia, proinflammatory cytokines and organ injury in patients undergoing thoracoabdominal aortic aneurysm repair. **Crit. Care Med.**, 28 (9): 3191-3197, 2000.
- WELLING, K. L. Acute respiratory distress syndrome. Pathogenesis and therapy of acute pulmonary failure. **Ugeskr. Laeger**, 158 (25): 3593-3600, 1996.
- WHEELER, A. P.; CHRISTMAN, B.; SWINDELL, B. Lung dysfunction in sepsis: impact of ibuprofen. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, 157: A115, 1998.
- WILLIAMS, J. P.; PECHET, T. V.; WEISER, M. R.; REID, R.; KOBZIK, L.; MOORE, F. D.; CARROLL, M. C. Intestinal reperfusion injury is mediated IgM and complement. **J. Appl. Physiol.**, 86: 938-942, 1999.
- WOOLCOCK, A. J.; ASHER, M. I.; PATTERMORE, P. K.; HARRISON, A. C.; MITHELL, E. A.; REA, H. H.; STEWART, A. W. International comparison of the prevalence of asthma symptoms and bronchial hyperresponsiveness. **Am. Rev. Respir. Dis.**, 138 (3): 524-529, 1988.
- XIAOJING, M. A. TNF α and IL-1 β : a balancing act in macrophage functioning. **Microbes and Infection**, 3: 121-129, 2001.
- YAMAGISHI, Y.; HORIE, Y.; KATO, S.; KAJIHARA, M.; TAMAI, H.; GRANGER, D. N.; ISHII, H. Ethanol modulates gut ischemia/reperfusion-induced liver injury in rats. **Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.**, 282 (4): G640-646, 2002.
- YAMAMOTO, S.; TANABE, M.; WAKABAYASHI, G.; SHIMAZU, M.; MATSUMOTO, K.; KITAJIMA, M. The role of tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β in ischemia-reperfusion injury of the rat small intestine. **J. Surg. Res.**, 99 (1): 134-141, 2001.
- YAO, Y. M.; BAHRAMI, S.; REDL, H.; SCHLAG, G. Monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α attenuates hemodynamic dysfunction secondary to intestinal ischemia/reperfusion in rats. **Crit. Care Med.**, 24 (9): 1547-1553, 1996.

ZHENGWU, S, M. D.; XIANGDONG WANG, M. D. PhD; AKE LASSON, M. D., PhD;
ANNA BORJESSON, PER LEVEAU, M. D.; PERNILLE HARALDSEN, M. D.; AND
ROLAND ANDERSSON, M. D., PhD. Roles of platelet-activating factor, interleukin-1
beta and interleukin-6 in intestinal barrier dysfunction induced by mesenteric arterial
ischemia and reperfusion. **J. Surg. Res.**, 87: 90-100, 1999.

ZINGARELLI, B. Z.; YANG, P. W.; HAKE, A.; DENENBERG, WONG, H. R. Absence of
endogenous interleukin 10 enhances early stress response during post-ischemic injury in
mice intestine. **Gut**, 48: 610, 2001.