

**Alexandre Learth Soares**

**Instilação nasal de LPS ou suco gástrico como fator  
exacerbador da inflamação pulmonar ocasionada pela  
isquemia e reperfusão intestinal em camundongos**

Tese apresentada ao Instituto de Ciências  
Biomédicas da Universidade de São Paulo para  
obtenção do Título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Farmacologia  
Orientador: Wothan Tavares de Lima

São Paulo

2009

# Resumo

LEARTH SOARES, A. **Instilação nasal de LPS ou suco gástrico como fator exacerbador da inflamação pulmonar ocasionada pela isquemia e reperfusão intestinal em camundongos**. 2009. 264 f. Tese (Doutorado em Farmacologia) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

A isquemia e reperfusão intestinal (I/R-i) é relevante fator para o desenvolvimento da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). A lesão tecidual decorrente da I/R-i pode ser local e em órgãos distante do sítio isquêmico, notadamente o pulmão. Indivíduos submetidos à isquemia intestinal ao tornarem-se vulneráveis, desenvolvem resposta exacerbada a estímulos inflamatórios secundários constituindo assim a percepção de lesão decorrente de uma dupla agressão. Neste estudo desenvolvemos modelo murino de dupla agressão pulmonar ocasionada pela I/R-i seguida de estímulo da instilação nasal de LPS ou de suco gástrico (SG). A fase de caracterização do modelo de I/R-i revelou aumento de IL-6, G-CSF, KC, IP-10 e MCP-1, mas não de TNF- $\alpha$  no soro e em homogeneizados de pulmão e intestino. Anticorpos anti TNF- $\alpha$  e o etanercepte falharam em inibir o aumento de MPO pulmonar e intestinal após a I/R-i. A instilação nasal de LPS após a I/R-i aumentou a atividade pulmonar de MPO e exacerbou a permeabilidade vascular pulmonar. Neste caso, aminoguanidina ou a vimblastina reverterem o aumento da permeabilidade vascular, sugerindo a participação conjunta de neutrófilos e óxido nítrico no processo lesivo causado pela dupla agressão. A instilação nasal de SG induziu aumento inicial (2h) de MPO pulmonar seguido de influxo de neutrófilos (24h) para o espaço alveolar. Tal processo foi acompanhado por expressão inicial e transiente de TNF- $\alpha$  no LBA e contrabalanceada por IL-10. A resposta inflamatória aumentada de camundongos IL-10 KO à instilação de suco gástrico mostra o papel fundamental desta citocina do controle da inflamação. O rolipram ou o composto PKF 241-466 (inibidores de TNF- $\alpha$ ) reduziram a inflamação pulmonar induzida pelo SG. A instilação de SG após a I/R-i (I/R-i +SG) exacerbou o aumento da permeabilidade vascular pulmonar. Os dados apresentados sugerem que a exposição do organismo ao trauma intestinal torna o pulmão suscetível a um estímulo secundário como o LPS e o suco gástrico. Visto a gama de estímulos inflamatórios a que indivíduos internados em unidades de terapia intensiva podem ser submetidos, os resultados deste estudo podem contribuir para a compreensão dos mecanismos reguladores do recrutamento de neutrófilos e geração de mediadores inflamatórios na síndrome do desconforto respiratório agudo.

**Palavras-chave:** Inflamação pulmonar; Isquemia e reperfusão intestinal; Dupla Agressão; Aspiração Ácida; LPS; Citocinas; Óxido nítrico; Neutrófilos.

# Abstract

LEARTH SOARES, A. **Nasal instillation of LPS or gastric juice as an exacerbating factor of lung inflammation induced by intestinal ischemia reperfusion in mice.** 2009. 264 pg. Thesis (Pharmacology PhD) – Institute of Biomedical Sciences, University of Sao Paulo, Sao Paulo, 2009.

Intestinal ischemia and reperfusion (I/R) is implicated as a prime initiating event in the development of systemic inflammatory syndrome and Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS). Several studies pointed the possibility of massive systemic inflammatory events rendering the lungs more susceptible to an exacerbated inflammatory response, the so called two-hit hypothesis. In this way, minor local inflammatory stimuli could be a trigger for ARDS. In this study we investigated the effects of low-dose LPS or gastric juice (GJ) administered by nasal instillation to mice previously submitted to intestinal I/R. Our data showed that i-I/R alone induced histological signs of edema in lung as well as an increase of lung MPO activity and IL-6, G-CSF, KC, IP-10 and MCP-1 levels. Nasal instillation of LPS following i-I/R increased lung MPO activity and exacerbated lung vascular permeability. In this case, aminoguanidine or vinblastine blocked the increase of vascular permeability, suggesting the role of neutrophils and nitric oxide in injury induced by the two-hit stimuli. Instillation of GJ induced an initial (2h) increase of lung MPO followed by the influx of neutrophils (24h) to the alveolar space. Such process was followed by the transient expression of TNF- $\alpha$  in BAL and balanced by IL-10. The exacerbated inflammatory response of IL-10 KO mice to GJ instillation shows the importance of this cytokine in the control of the inflammation in such model. Treatment with rolipram or PKF 241-466 compound (TNF- $\alpha$  inhibitors) reduced lung inflammation induced by GJ. Nasal instillation of GJ after i-I/R exacerbated the increase in lung vascular permeability. The data shown suggest that the exposition of the organism to mesenteric trauma primes the host organism to a secondary inflammatory stimulus such as LPS or gastric juice. Considering the possible multiple insults to lung to which patients in intensive care units are submitted, the results of this study might contribute to the understanding of the regulatory mechanisms of neutrophils and generation of inflammatory mediators in the context of ARDS.

**Key Words:** Lung inflammation; Intestinal ischemia and reperfusion; Two-hit model; Acid aspiration; Cytokines; Nitric oxide; Neutrophils.

# 1 Introdução

## *1.1 O trauma e a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA)*

O termo Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) foi primeiramente proposto na literatura médica por Ashbaugh et al. (1967). Os autores descreveram 12 pacientes com “dispnéia grave, cianose, hipóxia refratária à oxigenoterapia, perda de complacência pulmonar e infiltrado alveolar difuso”. Esta primeira descrição já ressaltava a natureza multi-causal da SDRA: 7 casos ocorreram como resultado de trauma, 4 por pneumonia viral, 1 por aspiração de conteúdo gástrico, 1 por pancreatite e 1 por intoxicação por drogas. Este estudo pioneiro indicou a existência de alto índice de letalidade na SDRA: 7 mortes em 12 pacientes.

O Consenso Americano-Europeu em SDRA de 1994 definiu formalmente a síndrome como sendo caracterizada por infiltrado bilateral pulmonar na ausência de hipertensão arterial esquerda e  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  abaixo de 200 mmHg (BERNARD et al., 1994). Na vigência da SDRA podem-se observar lesão alveolar difusa, infiltrado de células inflamatórias, ruptura na barreira do epitélio alveolar e comprometimento da troca gasosa pulmonar. Disso pode resultar edema alveolar rico em proteínas, hipoxemia e vasoconstrição pulmonar (SCHUSTER, 1995).

A SDRA é uma síndrome devastadora, associada a índices de mortalidade superiores a 40%. Dada sua alta prevalência, cerca de 75 casos/100.000 habitantes/ano, o número de mortes por ano somente nos EUA chega a 80.000 (MARTIN, 2005; LEWANDOWSKI K e LEWANDOWSKI M, 2006). Como parâmetro de comparação, aproximadamente 50.000 pessoas morrem por ano de câncer de mama e 150.000 de câncer de pulmão nos EUA (MARTIN, 2005).

Dentre os estímulos primários associados à disfunção pulmonar e que requerem cuidados intensivos, o trauma ocupa lugar de destaque. De fato, o trauma é uma das principais causas de indução de SDRA (MANTHOUS, 2006).

O trauma representa atual e significativo problema de saúde pública, ocupando o primeiro lugar como fator que mais ocasiona perda de anos de vida. É também a terceira causa de mortalidade (GROSS et al., 1999). Na faixa etária próxima aos 40 anos, o trauma é a primeira causa de morte atingindo, portanto, indivíduos em fase de importante capacidade

produtiva (HUANG et al., 1998). No Brasil, cerca de 126 mil mortes no ano de 2003 ocorreram devido a lesões traumáticas (GAWRYSZEWSKI e RODRIGUES, 2006), sendo a faixa de idade de 12 aos 39 anos a mais afetada. Isso implica custos diretos e indiretos de mais de 80 bilhões de reais por ano; provocando impacto no sistema de saúde pública, reduzindo a oferta de assistência médica, medicamentos, cuidado e promoção da saúde.

## ***1.2 A isquemia mesentérica como consequência do choque hemorrágico***

O choque hemorrágico é decorrente da perda de sangue após grave lesão sangrante. Nesta condição, a redução do suprimento de sangue para órgãos vitais leva a diminuição significativa das funções destes, podendo o quadro evoluir para a morte. É importante lembrar que, nos estágios iniciais do choque, o organismo tende a compensar a perda de sangue por meio de sua redistribuição. Nestas circunstâncias, o fluxo sanguíneo é desviado da pele, músculos e território esplâncnico para o coração, pulmão e cérebro (BAILEY et al., 1987; DEFRAIGNE e PINCEMAIL, 1998). A resultante deste processo de ajuste é a redistribuição do fluxo sanguíneo e o aparecimento de quadros de isquemia na região mesentérica (GUTIERREZ et al., 2004). Eventos onde há redução do fluxo sanguíneo mesentérico são igualmente potenciais indutores de isquemia. Entre eles destacam-se os de origem funcional — espasmo vascular, hipotensão acentuada, hemoglobina alterada — e os relacionados à redistribuição sanguínea e mecânica tais como compressão, distensão e espessamento da parede vascular (MAXWELL e LIP, 1997; GUTIERREZ et al., 2004).

Uma vez instalado, o quadro isquêmico na região mesentérica desencadeia diversas alterações metabólicas, as quais resultam na redução de reservas energéticas, acúmulo de metabólicos tóxicos e eventualmente necrose tecidual (SUN et al., 2002; CERQUEIRA et al., 2005). As reservas de ATP são rapidamente exauridas, ocorrendo acúmulo tecidual de lactato. Observam-se alterações no metabolismo celular as quais tornam as células acidóticas. Disso resulta a ativação de proteases intracelulares e perda de homeostasia celular (PASUPATHY e HOMER-VANNIASINKAM, 2005).

Os estudos mostram que não só a isquemia é fator de alteração metabólica e desencadeamento de lesão tecidual. Neste contexto, a reperfusão de áreas isquêmicas também participa da indução da lesão tecidual (MAXWELL e LIP, 1997). Acredita-se que na vigência da reperfusão produtos tóxicos gerados durante a isquemia sejam 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 também em sítios

distantes de onde foi desencadeada a isquemia [para revisão ver (BERTHIAUME et al., 1999)].

### ***1.3 A inflamação pulmonar ocasionada pela I/R-i***

Uma situação de isquemia particularmente perigosa é a isquemia e reperfusão intestinal (I/R-i), a qual pode ter origem em situações de torção intestinal e tromboembolismo venoso ou arterial (HAGLUND e BERGQVIST, 1999). Diversos relatos indicam que indivíduos sob isquemia, quando submetidos à reperfusão intestinal, desenvolvem lesão pulmonar aguda (KOKSOY et al., 2001; KUZU et al., 2002; OLANDERS et al., 2002). Como resultado da reperfusão intestinal, podem ocorrer ativação de neutrófilos, indução de necrose celular, aumento de permeabilidade vascular e edema tecidual (GRACE, 1994; GRANGER e KORTHUIS, 1995; MAXWELL e LIP, 1997). Portanto, é razoável supor que durante a I/R-i, a interação leucócito-endotélio seja relevante para que o processo inflamatório pulmonar se estabeleça. De fato, o recrutamento de neutrófilos para locais de injúria tecidual é evento crítico para a defesa do hospedeiro contra estímulos lesivos e para a reparação de tecidos (BAUMANN e GAULDIE, 1994). Considerando a SDRA, admite-se que neutrófilos possam causar danos ao tecido pulmonar devido à liberação de proteases, de espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio (GRISHAM et al., 1986). A ação dos neutrófilos é iniciada e potencializada por diversos mediadores químicos, dos quais se destacam as interleucinas IL-1, IL-8, o TNF- $\alpha$  e mediadores lipídicos como eicosanóides e PAF (IKAI et al., 1996; KOIKE et al., 2000). Além disso, estudos indicam o papel do sistema complemento na lesão pulmonar causada pela inflamação sistêmica decorrente da septicemia (GUO e WARD, 2005).

Durante a I/R-i, ocorre perda da integridade da mucosa intestinal, sendo possível a ocorrência de translocação bacteriana. A exposição do organismo a endotoxemia poderia ser importante fator na inflamação sistêmica e pulmonar observada após a I/R-i. Todavia a análise temporal do aparecimento dos eventos mostra que a ativação de neutrófilos e geração de mediadores inflamatórios precedem o aumento nos níveis plasmáticos de endotoxina (TURNAGE et al., 1994). Além disso, a indução de tolerância ao LPS ou tratamento com polimixina B não influencia significativamente a inflamação e edema pulmonar ocasionados pela I/R-i (TURNAGE et al., 1994).

O aumento da expressão de moléculas de adesão leucocitária parece também modular o acúmulo pulmonar de neutrófilos após a I/R-i (LEFER, 2000; KYRIAKIDES et

al., 2001; KUZU et al., 2002). Os neutrófilos expressam constitutivamente diversas moléculas de adesão endotelial (WANG et al., 1998). Dentre elas destacam-se aquelas pertencentes à família das imunoglobulinas, ICAM-1, ICAM-2 e VCAM-1 expressas preferencialmente na superfície de células endoteliais, que se ligam às integrinas LFA-1, MAC-1 e VLA-4 expressas na superfície de leucócitos. A família das selectinas (E, L e P-selectina) está envolvida na adesão inicial de leucócitos ao endotélio (PANES et al., 1999). Assim, é possível que a resposta inflamatória pulmonar decorrente da I/R-i seja regulada pela ativação da expressão das moléculas de adesão leucócito-endotélio. Terada et al. (1996) 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 previne a lesão pulmonar decorrente da I/R-i sem, contudo, afetar o recrutamento de neutrófilos para o pulmão. Portanto, um complexo sistema de sinalização intracelular deve ser considerado como operante na modulação dos eventos pulmonares observados após a I/R-i.

Como já mencionado, a isquemia tecidual leva a hipóxia e dano celular, sendo que a posterior fase de reperfusão é tida como fator de contribuição para a ativação celular e consequente resposta exacerbada a estímulos subsequentes (WAXMAN, 1996). Nesta linha de pensamento, ativação dos neutrófilos está correlacionada com a ação da xantina-oxidase, enzima ativada na reperfusão de tecidos isquêmicos (SEEKAMP e WARD, 1993). A inibição desta enzima reduz a atividade de neutrófilos e o dano pulmonar ocasionados pela I/R-i (KOIKE et al., 1993).

Muito embora os neutrófilos pareçam ser os principais moduladores da lesão tecidual decorrente da I/R-i, estudos também implicam a participação dos mastócitos nesses eventos (ANDOH et al., 1999; MUKUNDAN et al., 2001; QING et al., 2008). Os mastócitos estão amplamente disseminados no organismo. Revestem os tratos gastrointestinal e respiratório, podendo ser encontrados no epitélio brônquico, em submucosas e nas proximidades dos vasos sanguíneos. Quando estimulados, liberam amplo espectro de mediadores com atividade pró-inflamatória, como histamina, serotonina, fator ativador de plaquetas (PAF), eicosanóides, óxido nítrico, interleucinas e citocinas (METCALFE et al., 1997; PERL et al., 2007). Vale lembrar que os mastócitos constituem importantes fontes de armazenamento de TNF- $\alpha$  (MCLACHLAN et al., 2003). Ainda, os mastócitos são considerados sentinelas do sistema imunológico e células chave para a modulação da resposta inflamatória (GALLI et al., 1999).

Os macrófagos também parecem participar dos mecanismos indutores da lesão causada pela I/R-i (BORJESSON et al., 2000). Estas células estão presentes em grande quantidade no tecido pulmonar e, quando estimuladas, liberam expressiva quantidade de mediadores inflamatórios (POULTER et al., 1994; MUKUNDAN et al., 2001). Com respeito à I/R-i, Souza et al. (2000) observaram que não há alteração significativa do número destas células no lavado broncoalveolar (LBA) de animais submetidos a 45min 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-i aumentam a liberação de TXA<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, enzimas lisossômicas e fator coagulante (TF). É possível, portanto, que a I/R-i altere o estado funcional de macrófagos pulmonares.

## ***1.4 Moduladores da inflamação aguda na I/R-i***

### **1.4.1 Citocinas**

TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$  são citocinas da fase aguda da inflamação, secretadas por diversos tipos celulares, principalmente por macrófagos (PASS et al., 1995). No diagnóstico da SDRA, a presença inicial e persistente destas citocinas são indicadores de um prognóstico ruim (MARINI e EVANS, 1998).

O TNF- $\alpha$  é descrito como importante modulador da inflamação e edema pulmonar ocasionado pela I/R-i. Estudos experimentais demonstraram o aumento dos seus níveis plasmáticos durante a I/R-i, sendo que a lesão pulmonar aguda com infiltrado neutrofilico e aumento de permeabilidade vascular é característica de modelos de injeção intravenosa de TNF- $\alpha$  (OKUSAWA et al., 1988; SORKINE et al., 1995). Além disso, Koksoy et al. (2001) mostraram que bloqueio do TNF- $\alpha$  com anticorpos reduz o infiltrado de neutrófilos e o aumento da permeabilidade vascular pulmonar induzido pela I/R-i. No entanto, Gaines et al. (1999) mostraram que em animais submetidos a I/R da pata anterior, o tratamento com receptores solúveis para TNF- $\alpha$  reduz a lesão microvascular, mas não o recrutamento pulmonar de neutrófilos, demonstrando o complexo papel desta citocina na lesão e inflamação pulmonar aguda pós I/R.

A capacidade da IL-1 $\beta$  de potencializar o efeito do TNF- $\alpha$  durante a inflamação aguda e crônica é bem descrita na literatura (BRADDOCK e QUINN, 2004). A IL-1 $\beta$  desempenha um papel fundamental na lesão local e remota em ratos ocasionada pela isquemia e reperfusão de membros posteriores (SEEKAMP e WARD, 1993). Souza et al.



(2003a) demonstraram que o bloqueio da ação da IL-1 $\beta$  com o antagonista para receptor de IL-1 (IL-1ra) ou com soro anti IL-1 $\beta$  resulta em significativo aumento na lesão tecidual e letalidade decorrente de I/R-i, lançando dúvidas sobre o papel pró-inflamatório desta citocina. Uma possível explicação seria o papel da IL-1 $\beta$  na indução da IL-10, que por sua vez exerceria ação antiinflamatória modulando o dano pós I/R (SOUZA et al., 2003a). Além disso, dados do nosso grupo mostraram que os níveis séricos de IL-1 $\beta$  estão elevados em ratos submetidos a I/R-i (CAVRIANI et al., 2007), e que a neutralização da IL-1 $\alpha$  circulante reduz hiporreatividade brônquica induzida pela I/R-i (COELHO et al., 2007), constituindo o sistema linfático uma importante via de ligação entre a IL-1 $\beta$  gerada pela I/R-i e a inflamação pulmonar observada.

A IL-10 é uma citocina homodimérica produzida por monócitos, macrófagos, células T e células epiteliais (FIORENTINO et al., 1991). Experimentalmente, a administração de doses farmacológicas de IL-10 demonstrou efetiva proteção em modelos de endotoxemia aguda e de ligação e perfuração do ceco (CLP) (KATO et al., 1995; VAN DER POLL et al., 1995; VAN DER POLL et al., 1997). No entanto, em modelos de CLP o papel da IL-10 endógena é controverso. Remick et al. (1998) evidenciam que a IL-10 endógena não possui efeito protetor, contrariando Van der Poll et al. (1995) que demonstram o papel protetor da IL-10 endógena em modelo de CLP. Stallion et al. (2002) utilizando camundongos “knockout” para IL-10 demonstraram que, apesar de regular a produção de IL-6, a IL-10 endógena não protege o animal contra o dano intestinal e inflamação sistêmica em modelo de I/R-i.

#### **1.4.2 Óxido nítrico (NO)**

O radical livre óxido nítrico (NO) emergiu nas últimas décadas como uma das mais importantes moléculas de sinalização na manutenção da homeostasia, assim como um potente agente citotóxico envolvido em amplo espectro de doenças. O NO é um gás capaz de se difundir através das membranas biológicas (BUTLER et al., 1995). É sintetizado a partir da oxidação do aminoácido L-arginina em quantidades equimolares, numa reação catalisada pela sintase de óxido nítrico (NOS). Diversas isoformas de NOS são conhecidas, sendo classificadas como constitutivas (cNOS) e indutíveis (iNOS) (MONCADA et al., 1997).

A cNOS identificada no endotélio vascular tem sido designada como eNOS. Já a óxido nítrico sintase encontrada no cérebro, medula espinhal e sistema nervoso periférico é

denominada nNOS (n = neuronal). A isoforma de NOS induzida por estímulo imunológico ou inflamatório é conhecida como iNOS (MONCADA et al., 1997).

É sabido que na vigência da I/R-i há significativa geração de NO (ZHOU et al., 2003). Existem estudos mostrando que os efeitos do NO gerado durante a I/R-i se relacionam com a hipotensão arterial e a lesão tecidual (local e distante). Em contraste, dados da literatura indicam que o NO gerado nestas condições também pode exercer efeito antiinflamatório. Assim o NO tanto pode proteger o local onde foi induzida a isquemia como determinar a sua lesão. Efeitos similares podem também ser observados em sítios distantes, como o pulmão. De fato, existem relatos do aumento da expressão de iNOS intestinal e pulmonar bem como da concentração plasmática de nitritos em modelos experimentais de I/R-i, fatos associados ao possível papel pró-inflamatório do NO (WU et al., 2002; CHEN et al., 2003). Por outro lado, a inibição não específica da NOS aumenta a permeabilidade vascular pulmonar decorrente da I/R-i (TAVAF-MOTAMEN et al., 1998). Além disso, o aumento da produção de NO pela suplementação de L-arginina protege o animal submetido a I/R-i contra a inflamação e lesão pulmonar, além de proteger o intestino contra a lesão da mucosa (WARD et al., 2000). É interessante notar que na vigência da I/R-i parece existir um ajuste temporal entre a ativação da cNOS e da iNOS, de forma a manter a homeostasia. É possível que o rompimento deste suposto ajuste seja letal para o organismo. Experimentos conduzidos pelo nosso grupo de trabalho revelaram o bloqueio de ambas isoformas (iNOS e cNOS) exacerba a lesão pulmonar causada pela I/R-i além de ser letal em 70% das vezes. No entanto, a inibição específica da iNOS não altera o perfil da inflamação pulmonar, sugerindo um papel protetor da cNOS (CAVRIANI et al., 2004). Nesse contexto, diversos estudos apontam para um efeito dual do NO.

### **1.4.3 Mediadores lipídicos**

No que concerne à geração dos eicosanóides, a enzima chave para a síntese de prostanóides é a Cicloxigenase (COX) e dos leucotrienos, a lipoxigenase. É bem estabelecido que exista pelo menos duas isoformas de COX, conhecidas como COX-1 e COX-2 (MORITA, 2002). Discussões recentes sobre a COX-3 como sendo uma variante da COX-1 começam a surgir na literatura (BOTTING e AYOUB, 2005). Com respeito ao conceito “*COX-1 constitutiva versus COX-2 induzida*”, crescentes evidências indicam que esta hipótese merece ser revista. Assim, diversos estudos apontam para o fato de que a COX-2 exerce efeitos adicionais à mediação da dor e da resposta inflamatória (MORITA,

2002). No processo de reparo tecidual ocorre aumento da expressão de RNAm codificador de COX-2. Existem relatos indicando o potencial efeito fisiológico da COX-2. Assim, o seu bloqueio crônico se associa ao desenvolvimento de lesão intestinal, sugerindo que a COX-2 exerce importante ação protetora da mucosa intestinal. Além disso, é provável que a homeostasia gástrica necessite de ambas, COX-1 e COX-2 efetivamente ativas para que a defesa da mucosa gastrointestinal ocorra (SIMMONS et al., 2004). Apesar do mencionado, existem estudos indicando que a lesão tecidual intestinal decorrente da I/R-i pode ser reduzida por fármacos inibidores seletivos COX-2 (ARUMUGAM et al., 2003).

Os eicosanóides modulam tanto alterações locais quanto sistêmicas após a I/R-i. Campbell and Blikslager (2000) observaram que o bloqueio da síntese de prostanóides previne a lesão intestinal desencadeada pela I/R-i. Turnage et al. (1997) detectaram a liberação de quantidades apreciáveis de TXA<sub>2</sub> em pulmão isolado de animais submetidos à I/R-i. Além disso, complexa interação desses mediadores com outros, potencialmente envolvidos com a lesão tecidual local e distante, também deve ser considerada. Wanner et al. (1998) demonstraram que a liberação de TNF- $\alpha$  durante a I/R hepática é mediada por prostanóides. Mangino et al. (1989) estabeleceram correlação da liberação de eicosanóides (TXA<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, e LTE<sub>4</sub>) e o desenvolvimento de lesão da mucosa intestinal após I/R-i.

Vale lembrar que a interação dos eicosanóides também pode ser observada em relação ao PAF. Assim, o bloqueio de seus receptores reduz a liberação de TXA<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> e PGF<sub>2</sub> $\alpha$  na vigência da inflamação sistêmica causada pelo choque (FILEP et al., 1991). Souza et al. (2003b) mostraram que o bloqueio dos receptores de PAF reduz a lesão local e sistêmica pós I/R-i. É interessante notar que estudos da década de 1980 sugeriram que o PAF modula, em pequenas quantidades, a geração de mediadores inflamatórios, podendo, inclusive, “pré-ativar” o organismo de maneira que, na presença de um segundo estímulo inflamatório, ocorra explosão inflamatória.

Braquet et al. (1989), atribuíram ao PAF bem como a diversas citocinas, possível relevância no controle homeostático de maneira que sob condições adequadas os processos citotóxicos seriam regulados/limitados a sítios específicos através de mecanismos endógenos supressores e de processos de dessensibilização. Admite-se que a perda do equilíbrio contribua para eventos tais como choque e isquemia (BRAQUET et al., 1989).

Tomados em conjunto, os estudos apresentados indicam o amplo espectro de mediadores liberados durante a I/R-i. Tais mediadores participam em maior ou menor

extensão dos mecanismos indutores da inflamação sistêmica e da disfunção pulmonar. Apesar do mencionado, são poucos explorados os estudos correlacionando a inflamação sistêmica com a infecção pulmonar quando esta é consequente a um segundo estímulo.

### ***1.5 A instilação nasal de LPS como estímulo inflamatório pulmonar***

Dados obtidos na cidade de São Paulo (DINIZ et al., 2005) mostram que infecções hospitalares do trato respiratório chegam a representar de 13 a 60 % das doenças pulmonares em pacientes em unidades de tratamento intensivo (UTI). Muito embora esses números dependam das condições clínicas do paciente e da UTI avaliada, a infecção pulmonar hospitalar representa problema relevante, principalmente em crianças (DINIZ et al., 2005). Pacientes em UTIs estão, de forma geral, sob potencial redução da competência imunológica. Nestas condições, estímulos secundários presentes no ambiente hospitalar constituem importante fator de risco para o desencadeamento da disfunção pulmonar. Entre os chamados estímulos secundários destacam-se infecção (viral e bacteriana), hipóxia, estímulos tóxicos, trauma cirúrgico repetitivo, intubação, distúrbios gástricos e estresses inerentes à situação.

Quanto à exposição de pacientes ao estímulo secundário, é importante lembrar que a infecção pulmonar pode prolongar a permanência do paciente em ambiente hospitalar, bem como complicar o seu estado geral, podendo levá-lo a óbito. Assim, tais estímulos podem ser considerados como gatilhos para o desenvolvimento da SDRA e falência múltipla de órgãos (MOORE e MOORE, 1995; HASSOUN et al., 2001).

A sepse ocasionada por bactérias Gram-negativas é uma das causas mais comuns de desenvolvimento da SDRA. Nesta condição, o dano pulmonar é ocasionado em grande parte por um processo inflamatório mediado por citocinas (CZERMAK et al., 1999). A administração intratraqueal de lipopolissacarídeo (LPS) a animais de laboratório inicia um conjunto de respostas as quais mimetizam os sintomas da SDRA (BRIGHAM e MEYRICK, 1986). Além disso, a incidência de pneumonia por bactérias Gram-negativas associada à ventilação mecânica em pacientes com SDRA chega a 60% dos casos (DELCLAUX et al., 1997).

O LPS, um dos principais constituintes pró-inflamatórios da parede celular de bactérias Gram-negativas foi primeiramente descrito por Richard Pfeiffer em 1892, ao isolar uma toxina termorresistente liberada durante a lise bacteriana. A toxina foi então

denominada de endotoxina [para revisão sobre a história do LPS ver (BEUTLER e RIETSCHER, 2003)].

Para que o LPS desencadeie seus efeitos biológicos é necessário que haja sua ligação a sítios receptivos sobre a membrana de células. De fato, estudos mostram que o LPS se liga a uma proteína denominada proteína ligante do LPS (LBP) e este complexo se acopla aos receptores CD14 (ULEVITCH e TOBIAS, 1999) os quais são proteínas encontradas na parte externa da membrana plasmática. É interessante notar que o CD14 não pode induzir ativação celular sem que um co-receptor de sinal transmembranar seja acionado. Nesse contexto, existem estudos demonstrando a existência do “toll-like receptor 4” (TLR4) cuja função é ser co-receptor para o LPS [para revisão ver (DOBROVOLSKAIA e VOGEL, 2002)].

A exposição das vias aéreas ao LPS induz febre, tosse, sensação de “aperto do peito”, dispnéia, sibilos e diminuição da capacidade de perfusão pulmonar (RYLANDER et al., 1989). Além disso, observam-se hiperreatividade brônquica, aumento no número de neutrófilos no espaço alveolar com envolvimento de amplo espectro de mediadores, entre eles o TNF- $\alpha$ , IL-1, eicosanóides e PAF (SANDSTROM et al., 1994; REUTERSHAN et al., 2005). Tais mediadores participam do processo de rolagem e adesão dos neutrófilos ao endotélio pulmonar (ASTI et al., 2000). Como consequência observa-se inflamação pulmonar, essencialmente de origem neutrofílica (ULICH et al., 1995; TANG et al., 1995). De fato, a análise do conteúdo celular do LBA após instilação intratraqueal de LPS em camundongos revela aumento significativo no número de neutrófilos que é dependente do tempo de exposição pulmonar a endotoxina (JOHNSTON et al., 1998). A análise da expressão de citocinas pró-inflamatórias no pulmão após exposição ao LPS revela aumento no RNAm para IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 e TNF- $\alpha$ , sem contudo alterar a expressão de IL-12, IL-10 ou IFN- $\gamma$  (YI et al., 1996). Salez et al. (2001), mostraram que a instilação de LPS induz liberação de IL-10 por monócitos recrutados ao pulmão mas não por macrófagos residentes.

### ***1.6 A aspiração ácida como agente indutor de inflamação pulmonar aguda***

A aspiração de conteúdos gástricos é uma complicação grave observada em pacientes internados em UTIs (DELEGGE, 2002) Pacientes sujeitos à aspiração ácida normalmente desenvolvem lesão pulmonar microvascular e diminuição da função pulmonar (NG e SMITH, 2001). Vale lembrar que o uso de tubos nasogástricos, inconsciência, anestesia e lesões traumáticas são relevantes fatores de risco para aspiração pulmonar em

pacientes internados em UTIs (IBANEZ et al., 2000; NEELAKANTA e CHIKYARAPPA, 2006). Apesar de medidas profiláticas e melhoras no tratamento de apoio desde que foi identificada, a aspiração ácida é ainda um candidato potencial para a indução da SDRA (ENGELHARDT e WEBSTER, 1999).

Apesar de ainda não completamente elucidada, sabe-se que a aspiração ácida induz a lesão pulmonar de modo bifásico. Inicialmente, há lesão tecidual direta, com aumento na permeabilidade vascular, mas sem evidência de infiltrado de células inflamatórias. A segunda, e talvez mais relevante, é uma resposta inflamatória, caracterizada pela presença de neutrófilos no pulmão e nos espaços alveolares (NAGASE et al., 1996). Uma queimadura química ocorre dentro de 5 segundos das vias aéreas centrais aos alvéolos e dentro de 15 segundos todo o ácido já foi neutralizado (EFFROS et al., 2000). A segunda fase é caracterizada por uma liberação de citocinas como TNF- $\alpha$  e IL-8 estimuladas pelo ácido. Essas citocinas por sua vez podem estimular a expressão de moléculas de adesão em neutrófilos, epitélio e endotélio pulmonar, ampliando ainda mais a infiltração de neutrófilos (EFFROS et al., 2000).

A aspiração ácida pode ser considerada um fator direto de indução de SDRA em UTIs e predispõe os pacientes a riscos de infecção pulmonar. De fato, a aspiração ácida é frequentemente acompanhada de pneumonia (SHIGEMITSU e AFSHAR, 2007). Microrganismos que predominam na pneumonia por aspiração refletem a flora orofaríngea, um forte indício de que o fator indutor inicial da infecção pulmonar foi a aspiração de conteúdos gástricos (GOMES et al., 2003).

Não obstante, após a aspiração ácida, alguns pacientes em estado crítico precisam de terapia de oxigênio com intubação intratraqueal, o que aumenta a chance de pneumonia hospitalar (IBANEZ et al., 2000). A própria aspiração ácida promove alterações no tecido pulmonar tornando-o mais suscetível a infecções. Mitsushima et al. (2002) reportam que ratos submetidos a aspiração ácida possuem o epitélio pulmonar mais propenso a adesão de bactérias. Já Yamada et al. (2000) mostram que a instilação intratraqueal de HCl 0,1N em ratos como modelo de aspiração ácida, aumenta a resposta inflamatória dos animais a um estímulo subsequente de endotoxina bacteriana, revelando um potencial mecanismo agravador de lesões pulmonares em unidades de tratamento intensivo.

### ***1.7 A hipótese da “dupla-agressão” como fator exacerbador da inflamação pulmonar***

Diante do exposto, é razoável supor que em condições onde ocorram eventos isquêmicos, seguidos de reperfusão tecidual, a presença de um segundo estímulo inflamatório nas vias aéreas possa contribuir para a exacerbação da doença inflamatória pulmonar. Nesse contexto, é razoável a preocupação com as vias aéreas, pois o pulmão, sendo uma estrutura que permite a interação do meio externo com o meio interno, torna-se vulnerável, em situações de estresse, a agressões como aspiração ácida ou a estímulos inflamatórios como biofilmes bacterianos ou infecções hospitalares. Além disso, devido ao extenso leito vascular pulmonar, este órgão torna-se potencial modulador de disseminações de estímulos inflamatórios e é candidato a indução de distúrbios sistêmicos.

É importante observar que a iatrogênese, entendida como dano ocasionado ao paciente por procedimentos médicos ou complicações adquiridas no contexto hospitalar, se constitui em relevante fator no agravamento da SDRA (MANTHOUS, 2006). Segundo a ARDSnet (2000), mais de 9% dos pacientes com SDRA morrem em decorrência da ventilação mecânica. No entanto, a lesão pulmonar induzida por ventilação é apenas um dos diversos riscos iatrogênicos que agravam a SDRA ou impedem a sua resolução. Pacientes podem apresentar SDRA ocasionada por uma etiologia (que pode não estar mais presente), mas a manutenção da síndrome por vezes é ocasionada por infecções secundárias adquiridas no leito hospitalar. Por exemplo, a pneumonia provocada por ventilação mecânica é complicação associada a cerca de 23% dos casos de SDRA (MARKOWICZ et al., 2000).

Neste contexto surge a hipótese da “dupla agressão”, na qual estímulos inflamatórios sistêmicos seguidos de estímulos secundários menos agressivos poderiam explicar o surgimento e manutenção do quadro de SDRA (MOORE et al., 2005). Um aspecto interessante a ser considerado é a interação dos efeitos do primeiro com os do segundo estímulo sobre a magnitude da inflamação pulmonar. Portanto é importante avaliar experimentalmente se a exposição pulmonar a estímulo inflamatório introduzido em “concentração sub-inflamatória” pode alterar o curso da lesão pulmonar previamente causada por um primeiro estímulo.

Moore et al. (1995) demonstraram que animais submetidos a doses sub-inflamatórias de LPS por via intraperitoneal após a isquemia intestinal, desenvolvem lesão pulmonar grave com consequente mortalidade (40%). É importante lembrar que nesses estudos o estímulo inflamatório secundário, sendo intraperitoneal, pode ter efeito sistêmico relevante.

Em relação ao LPS, sua instilação intratraqueal determina aumento da expressão de proteína ligante de lipopolissacarídeo (LPB) e de CD14, um fato que se relaciona com o aumento da susceptibilidade e indução de lesão pulmonar subsequente a nova administração de LPS (KLEIN et al., 1998).

Ayala et al. (2002) mostraram que a ligação e perfuração do ceco em animais previamente submetidos a choque hemorrágico determinou aumento local e sistêmico de mediadores pró-inflamatórios. É de se notar que neste caso os dois estímulos (choque hemorrágico + perfuração do cólon) podem ser considerados sistêmicos e agressivos.

Os estudos dos efeitos do segundo estímulo aplicado diretamente sobre o pulmão, de forma geral utilizam estímulos agressivos e em altas concentrações. Ratos submetidos a choque hemorrágico seguido de ressuscitação desenvolvem inflamação pulmonar. Nesta condição a instilação intratraqueal de LPS, em dose inflamatória (30 µg/kg), determina lesão pulmonar adicional (FAN et al., 1998). A peritonite, induzida em ratos pela ligadura e perfuração do ceco, causa inflamação pulmonar a qual é exacerbada pela deposição de imunocomplexos no pulmão (CZERMAK et al., 1999). O mesmo se observa se LPS for instilado no pulmão (CZERMAK et al., 1999) ou se houver instilação de HCl (NEMZEK et al., 2000; NAGASE et al., 2000).

Como mencionado anteriormente, os estímulos secundários utilizados em estudos desta natureza costumam ser tão agressivos quanto os estímulos primários. Assim, modelos baseados em estímulos secundários igualmente agressivos podem comprometer a análise da susceptibilidade de pacientes sob terapia intensiva.

Tomados em conjunto, os dados relatados na literatura indicam que a despeito dos estudos realizados, a interação de distintos estímulos inflamatórios com a lesão pulmonar nem sempre é clara. Nesse contexto, Koike et al. (1994), demonstraram que o tratamento prévio de ratos com doses baixas (0,5 µg/kg) de LPS, administrado por via intraperitoneal, protege contra a inflamação pulmonar desencadeado pela isquemia intestinal. Em contraste, quando o LPS é administrado após a isquemia intestinal, o dano pulmonar é exacerbado (KOIKE et al., 1992). Assim, o momento em que o segundo estímulo é induzido (antes, durante ou após o estímulo primário), a sua via de administração e concentração utilizada, constituem base importante para o estudo dos mecanismos relacionados com a susceptibilidade do organismo e a indução da inflamação pulmonar.

A microaspiração frequentemente ocorre em ambientes de UTIs, como uma complicação secundária a outras condições (por exemplo, trauma múltiplo). Tal fato poderia



explicar a gravidade da lesão pulmonar induzida pela aspiração ácida, mas ainda não foi completamente estudada (NEMZEK et al., 2000). Apesar dos estudos utilizando aspiração ácida associada a outros estímulos inflamatórios, tais como ligação e perfuração do cecum, (NEMZEK et al., 2000; NAGASE et al., 2000) ou exposição a endotoxina (YAMADA et al., 2000), ainda existem lacunas na literatura acerca da interação da aspiração ácida com insultos de I/R, tais como choque hemorrágico/ressuscitação ou I/R-i.

Em síntese, indivíduos submetidos a processo traumático tornam-se sujeitos ao desenvolvimento de exacerbada disfunção pulmonar quando expostos a um estímulo inflamatório secundário. Assim, é importante distinguir o quanto a isquemia intestinal altera a resposta inflamatória. Nesse contexto, as vias aéreas constituem alvo importante dos agentes inflamatórios. Além disso, estudos que indiquem a concentração mínima de agente inflamatório a qual indivíduos sob isquemia intestinal podem ser submetidos representam tema relevante de investigação. De igual relevância é a percepção de que sistemas complexos devam ser acionados endogenamente a fim de modelar o padrão da inflamação pulmonar. Nesse contexto, o estudo das vias de sinalização pró e antiinflamatória podem constituir alvo de estudo da SDRA e da sua etiologia.

Diante do exposto, o presente estudo visa a investigar os mecanismos reguladores da resposta inflamatória pulmonar decorrente da I/R-i associada à presença de segundo estímulo inflamatório pulmonar.

## 6 Conclusões

1. A I/R-i determina lesão intestinal e pulmonar caracterizada pelo aumento de neutrófilos, edema pulmonar e elevação dos níveis circulantes de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, G-CSF, KC, IP-10 e MCP-1).
2. A condição padrão estudada para I/R-i (45 min de isquemia intestinal e 4 h de reperfusão) não determina elevação dos níveis de TNF- $\alpha$ . Os níveis desta citocina somente elevam-se em condições mais graves de isquemia (90 min). O tratamento com inibidores de TNF- $\alpha$  não é eficaz em reduzir o aumento de MPO observado após a I/R-i.
3. A dupla agressão aumenta a geração de NO, a adesão de neutrófilos ao parênquima pulmonar, reduz a migração destes para o espaço alveolar, exacerba a permeabilidade vascular pulmonar e eleva a mortalidade
4. Na dupla agressão (I/R-i + LPS) neutrófilos e óxido nítrico medeiam o processo lesivo do endotélio pulmonar.
5. A instilação nasal de suco gástrico induziu aumento inicial (2h) de MPO pulmonar seguido de influxo de neutrófilos (24h) para o espaço alveolar. Tal processo foi acompanhado por expressão inicial e transiente de TNF- $\alpha$  no LBA e acompanhada pela manutenção de níveis elevados de IL-10.
6. O TNF- $\alpha$  medeia a inflamação no parênquima pulmonar após a instilação de suco gástrico e posteriormente o transito de neutrófilos para o espaço alveolar.
7. A IL-10 parece modular o curso da resposta inflamatória pulmonar após a instilação de suco gástrico.

8. A inflamação pulmonar causada pela instilação de suco gástrico tende a progredir para resolução em decorrência de um balanço entre citocinas anti-inflamatória e pró-inflamatórias (IL-10/TNF- $\alpha$ ).
  
9. A inflamação pulmonar observada na dupla agressão I/R+LPS distingue-se da causada pela dupla agressão I/R-i+SG. A dupla agressão I/R+LPS causa alteração no tráfego de neutrófilos para o espaço alveolar enquanto a I/R+SG eleva os níveis de proteína no LBA, sugerindo comprometimento epitelial.

Os dados apresentados neste estudo sugerem que inflamação sistêmica induzida pela I/R-i torna o pulmão mais suscetível às conseqüências lesivas por estímulos infamatórios locais e de menor intensidade. Ainda, o contato das vias aéreas tanto com LPS quanto de suco gástrico, determina incremento significativo na permeabilidade vascular pulmonar, sendo que o perfil de recrutamento de neutrófilos difere em função do estímulo inflamatório pulmonar.

## Referências bibliográficas\*

ABRAHAM, E. Neutrophils and Acute Lung Injury. **Crit. Care Med.**, v. 31, p. S195-S199, 2003.

ABRAHAM, E.; CARMODY, A.; SHENKAR, R.; ARCAROLI, J. Neutrophils As Early Immunologic Effectors in Hemorrhage- or Endotoxemia-Induced Acute Lung Injury. **Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.**, v. 279, p. L1137-L1145, 2000.

ANDOH, A.; KIMURA, T.; FUKUDA, M.; ARAKI, Y.; FUJIYAMA, Y.; BAMBIA, T. Rapid Intestinal Ischaemia-Reperfusion Injury Is Suppressed in Genetically Mast Cell-Deficient Ws/Ws Rats. **Clin. Exp. Immunol.**, v. 116, p. 90-93, 1999.

ANDONEGUI, G.; BONDER, C. S.; GREEN, F.; MULLALY, S. C.; ZBYTNUIK, L.; RAHARJO, E.; KUBES, P. Endothelium-Derived Toll-Like Receptor-4 Is the Key Molecule in LPS-Induced Neutrophil Sequestration into Lungs. **J. Clin. Invest.**, v. 111, p. 1011-1020, 2003.

ARDSNET Ventilation With Lower Tidal Volumes As Compared With Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. **N. Engl. J. Med.**, v. 342, p. 1301-1308, 2000.

ARUMUGAM, T. V.; ARNOLD, N.; PROCTOR, L. M.; NEWMAN, M.; REID, R. C.; HANSFORD, K. A.; FAIRLIE, D. P.; SHIELS, I. A.; TAYLOR, S. M. Comparative Protection Against Rat Intestinal Reperfusion Injury by a New Inhibitor of SPLA2, COX-1 and COX-2 Selective Inhibitors, and an LTC4 Receptor Antagonist. **Br. J Pharmacol.**, v. 140, p. 71-80, 2003.

ASHBAUGH, D. G.; BIGELOW, D. B.; PETTY, T. L.; LEVINE, B. E. Acute Respiratory Distress in Adults. **Lancet**, v. 2, p. 319-323, 1967.

ASTI, C.; RUGGIERI, V.; PORZIO, S.; CHIUSAROLI, R.; MELILLO, G.; CASELLI, G. F. Lipopolysaccharide-Induced Lung Injury in Mice. I. Concomitant Evaluation of Inflammatory Cells and Haemorrhagic Lung Damage. **Pulm. Pharmacol. Ther.**, v. 13, p. 61-69, 2000.

---

\* De acordo com:

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

AYALA, A.; CHUNG, C. S.; LOMAS, J. L.; SONG, G. Y.; DOUGHTY, L. A.; GREGORY, S. H.; CIOFFI, W. G.; LEBLANC, B. W.; REICHNER, J.; SIMMS, H. H.; GRUTKOSKI, P. S. Shock-Induced Neutrophil Mediated Priming for Acute Lung Injury in Mice: Divergent Effects of TLR-4 and TLR-4/FasL Deficiency. **Am. J. Pathol.**, v. 161, p. 2283-2294, 2002.

BAILEY, R. W.; BULKLEY, G. B.; HAMILTON, S. R.; MORRIS, J. B.; HAGLUND, U. H. Protection of the Small Intestine From Nonocclusive Mesenteric Ischemic Injury Due to Cardiogenic Shock. **Am. J. Surg.**, v. 153, p. 108-116, 1987.

BAUMANN, H.; GAULDIE, J. The Acute Phase Response. **Immunol. Today**, v. 15, p. 74-80, 1994.

BAXTER, A.; CAMPBELL, C. J.; GRINHAM, C. J.; KEANE, R. M.; LAWTON, B. C.; PENDLEBURY, J. E. Substrate and Inhibitor Studies With Human Gastric Aspartic Proteinases. **Biochem. J.**, v. 267, p. 665-669, 1990.

BELOV, L.; MEHER-HOMJI, V.; PUTASWAMY, V.; MILLER, R. Western Blot Analysis of Bile or Intestinal Fluid From Patients With Septic Shock or Systemic Inflammatory Response Syndrome, Using Antibodies to TNF-Alpha, IL-1 Alpha and IL-1 Beta. **Immunol. Cell Biol.**, v. 77, p. 34-40, 1999.

BERNARD, G. R.; ARTIGAS, A.; BRIGHAM, K. L.; CARLET, J.; FALKE, K.; HUDSON, L.; LAMY, M.; LEGALL, J. R.; MORRIS, A.; SPRAGG, R. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, Mechanisms, Relevant Outcomes, and Clinical Trial Coordination. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 149, p. 818-824, 1994.

BERTHIAUME, Y.; LESUR, O.; DAGENAIS, A. Treatment of Adult Respiratory Distress Syndrome: Plea for Rescue Therapy of the Alveolar Epithelium. **Thorax**, v. 54, p. 150-160, 1999.

BEUTLER, B.; RIETSCHEL, E. T. Innate Immune Sensing and Its Roots: the Story of Endotoxin. **Nat. Rev. Immunol.**, v. 3, p. 169-176, 2003.

BIFFL, W. L.; MOORE, E. E.; ZALLEN, G.; JOHNSON, J. L.; GABRIEL, J.; OFFNER, P. J.; SILLIMAN, C. C. Neutrophils Are Primed for Cytotoxicity and Resist Apoptosis in Injured Patients at Risk for Multiple Organ Failure. **Surgery**, v. 126, p. 198-202, 1999.

BLACK, R. A.; RAUCH, C. T.; KOZLOSKY, C. J.; PESCHON, J. J.; SLACK, J. L.; WOLFSON, M. F.; CASTNER, B. J.; STOCKING, K. L.; REDDY, P.; SRINIVASAN, S.; NELSON, N.; BOIANI, N.; SCHOOLEY, K. A.; GERHART, M.; DAVIS, R.; FITZNER, J. N.; JOHNSON, R. S.; PAXTON, R. J.; MARCH, C. J.; CERRETTI, D. P. A Metalloproteinase Disintegrin That Releases Tumour-Necrosis Factor-Alpha From Cells. **Nature**, v. 385, p. 729-733, 1997.

BORJESSON, A.; NORLIN, A.; WANG, X.; ANDERSSON, R.; FOLKESSON, H. G. TNF-Alpha Stimulates Alveolar Liquid Clearance During Intestinal Ischemia-Reperfusion in Rats. **Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.**, v. 278, p. L3-12, 2000.

BOTTING, R.; AYOUB, S. S. COX-3 and the Mechanism of Action of Paracetamol/Acetaminophen. **Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids**, v. 72, p. 85-87, 2005.

BOUROS, D.; ALEXANDRAKIS, M. G.; ANTONIOU, K. M.; AGOURIDAKIS, P.; PNEUMATIKOS, I.; ANEVLAVIS, S.; PATAKA, A.; PATLAKAS, G.; KARKAVITSAS, N.; KYRIAKOU, D. The Clinical Significance of Serum and Bronchoalveolar Lavage Inflammatory Cytokines in Patients at Risk for Acute Respiratory Distress Syndrome. **BMC. Pulm. Med.**, v. 4, p. 6, 2004.

BRADDOCK, M.; QUINN, A. Targeting IL-1 in Inflammatory Disease: New Opportunities for Therapeutic Intervention. **Nat. Rev. Drug Discov.**, v. 3, p. 330-339, 2004.

BRADFORD, M. M. A Rapid and Sensitive Method for the Quantitation of Microgram Quantities of Protein Utilizing the Principle of Protein-Dye Binding. **Anal. Biochem.**, v. 72, p. 248-254, 1976.

BRAQUET, P.; PAUBERT-BRAQUET, M.; BOURGAIN, R. H.; BUSSOLINO, F.; HOSFORD, D. PAF/Cytokine Auto-Generated Feedback Networks in Microvascular Immune Injury: Consequences in Shock, Ischemia and Graft Rejection. **J. Lipid Mediat.**, v. 1, p. 75-112, 1989.

BRIGHAM, K. L.; MEYRICK, B. Endotoxin and lung injury. **Am.Rev.Respir.Dis.**, v.133, n. 5, p. 913-927, 1986.

BUTLER, A. R.; FLITNEY, F. W.; WILLIAMS, D. L. NO, Nitrosonium Ions, Nitroxide Ions, Nitrosothiols and Iron-Nitrosyls in Biology: a Chemist's Perspective. **Trends Pharmacol. Sci.**, v. 16, p. 18-22, 1995.

CAMPBELL, N. B.; BLIKSLAGER, A. T. The Role of Cyclooxygenase Inhibitors in Repair of Ischaemic-Injured Jejunal Mucosa in the Horse. **Equine Vet. J. Suppl.**, p. 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.**, v.75, n. 6, 2529-2534, 1993.

CAVRIANI, G.; DOMINGOS, H. V.; OLIVEIRA-FILHO, R. M.; SUDO-HAYASHI, L. S.; VARGAFTIG, B. B.; DE LIMA, W. T. Lymphatic Thoracic Duct Ligation Modulates the Serum Levels of IL-1beta and IL-10 After Intestinal Ischemia/Reperfusion in Rats With the Involvement of Tumor Necrosis Factor Alpha and Nitric Oxide. **Shock**, v. 27, p. 209-213, 2007.

CAVRIANI, G.; OLIVEIRA-FILHO, R. M.; TREZENA, A. G.; DA SILVA, Z. L.; DOMINGOS, H. V.; DE ARRUDA, M. J.; JANCAR, S.; TAVARES, D. L. Lung Microvascular Permeability and Neutrophil Recruitment Are Differently Regulated by Nitric Oxide in a Rat Model of Intestinal Ischemia-Reperfusion. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 494, p. 241-249, 2004.

CERQUEIRA, N. F.; HUSSNI, C. A.; YOSHIDA, W. B. Pathophysiology of Mesenteric Ischemia/Reperfusion: a Review. **Acta Cir. Bras.**, v. 20, p. 336-343, 2005.

CHANG, J. B.; STEIN, T. A. Mesenteric Ischemia: Acute and Chronic. **Ann. Vasc. Surg.**, v. 17, p. 323-328, 2003.

CHEN, L. W.; CHANG, W. J.; CHEN, P. H.; LIU, W. C.; HSU, C. M. TLR LIGAND DECREASES MESENTERIC ISCHEMIA AND REPERFUSION INJURY-INDUCED GUT DAMAGE THROUGH TNF-Alpha SIGNALING. **Shock**, 2008.

CHEN, L. W.; EGAN, L.; LI, Z. W.; GRETEN, F. R.; KAGNOFF, M. F.; KARIN, M. The Two Faces of IKK and NF-KappaB Inhibition: Prevention of Systemic Inflammation but Increased Local Injury Following Intestinal Ischemia-Reperfusion. **Nat. Med.**, v. 9, p. 575-581, 2003.

COELHO, F. R.; CAVRIANI, G.; SOARES, A. L.; TEIXEIRA, S. A.; ALMEIDA, P. C.; SUDO-HAYASHI, L. S.; MUSCARA, M. N.; OLIVEIRA-FILHO, R. M.; VARGAFTIG, B. B.; TAVARES-DE-LIMA, W. Lymphatic-Borne IL-1beta and the Inducible Isoform of Nitric Oxide Synthase Trigger the Bronchial Hyporesponsiveness After Intestinal Ischemia/Reperfusion in Rats. **Shock**, v. 28, p. 694-699, 2007.

CONNER, W. C.; GALLAGHER, C. M.; MINER, T. J.; TAVAF-MOTAMEN, H.; WOLCOTT, K. M.; SHEA-DONOHUE, T. Neutrophil Priming State Predicts Capillary Leak After Gut Ischemia in Rats. **J. Surg. Res.**, v. 84, p. 24-30, 1999.

CORTELING, R.; WYSS, D.; TRIFILIEFF, A. In Vivo Models of Lung Neutrophil Activation. Comparison of Mice and Hamsters. **BMC Pharmacol.**, v. 2, p. 1, 2002.

CUZZOCREA, S.; DE, S. G.; COSTANTINO, G.; CILIBERTO, G.; MAZZON, E.; DE, S. A.; CAPUTI, A. P. IL-6 Knock-Out Mice Exhibit Resistance to Splanchnic Artery Occlusion Shock. **J. Leukoc. Biol.**, v. 66, p. 471-480, 1999.

CZERMAK, B. J.; BRECKWOLDT, M.; RAVAGE, Z. B.; HUBER-LANG, M.; SCHMAL, H.; BLESS, N. M.; FRIEDL, H. P.; WARD, P. A. Mechanisms of Enhanced Lung Injury During Sepsis. **Am. J. Pathol.**, v. 154, p. 1057-1065, 1999.

D'AMBROSIO, D.; PANINA-BORDIGNON, P.; SINIGAGLIA, F. Chemokine Receptors in Inflammation: an Overview. **J. Immunol. Methods**, v. 273, p. 3-13, 2003.

DAVIDSON, B. A.; KNIGHT, P. R.; HELINSKI, J. D.; NADER, N. D.; SHANLEY, T. P.; JOHNSON, K. J. The Role of Tumor Necrosis Factor-Alpha in the Pathogenesis of Aspiration Pneumonitis in Rats. **Anesthesiology**, v. 91, p. 486-499, 1999.

DEFRAIGNE, J. O.; Pincemail, J. Local and systemic consequences of severe ischemia and reperfusion of the skeletal muscle. Physiopathology and prevention. **Acta Chir Belg.**, v. 98, n. 4, 176-186. 1998.

DELCLAUX, C.; ROUPIE, E.; BLOT, F.; BROCHARD, L.; LEMAIRE, F.; BRUN-BUISSON, C. Lower Respiratory Tract Colonization and Infection During Severe Acute Respiratory Distress Syndrome: Incidence and Diagnosis. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 156, p. 1092-1098, 1997.

DELEGGE, M. H. Aspiration Pneumonia: Incidence, Mortality, and at-Risk Populations. **JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.**, v. 26, p. S19-S24, 2002.

- DINARELLO, C. A. The Interleukin-1 Family: 10 Years of Discovery. **FASEB J.**, v. 8, p. 1314-1325, 1994.
- DINIZ, E. M.; VIEIRA, R. A.; CECCON, M. E.; ISHIDA, M. A.; VAZ, F. A. Incidence of Respiratory Viruses in Preterm Infants Submitted to Mechanical Ventilation. **Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo**, v. 47, p. 37-44, 2005.
- DOBROVOLSKAIA, M. A.; VOGEL, S. N. Toll Receptors, CD14, and Macrophage Activation and Deactivation by LPS. **Microbes Infect.**, v. 4, p. 903-914, 2002.
- EFFROS, R. M.; JACOBS, E. R.; SCHAPIRA, R. M.; BILLER, J. Response of the Lungs to Aspiration. **Am. J. Med.**, v. 108 Suppl 4a, p. 15S-19S, 2000.
- ENGELHARDT, T.; WEBSTER, N. R. Pulmonary Aspiration of Gastric Contents in Anaesthesia. **Br. J. Anaesth.**, v. 83, p. 453-460, 1999.
- ESPOSITO, E.; MAZZON, E.; MUIA, C.; MELI, R.; SESSA, E.; CUZZOCREA, S. Splanchnic Ischemia and Reperfusion Injury Is Reduced by Genetic or Pharmacological Inhibition of TNF-Alpha. **J. Leukoc. Biol.**, v. 81, p. 1032-1043, 2007.
- FAN, J.; MARSHALL, J. C.; JIMENEZ, M.; SHEK, P. N.; ZAGORSKI, J.; ROTSTEIN, O. D. Hemorrhagic Shock Primes for Increased Expression of Cytokine-Induced Neutrophil Chemoattractant in the Lung: Role in Pulmonary Inflammation Following Lipopolysaccharide. **J. Immunol.**, v. 161, p. 440-447, 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**, v. 35, p. 1-8, 1991.
- FIORENTINO, D. F.; ZLOTNIK, A.; MOSMANN, T. R.; HOWARD, M.; O'GARRA, A. IL-10 Inhibits Cytokine Production by Activated Macrophages. **J. Immunol.**, v. 147, p. 3815-3822, 1991.
- FISHER, R. B.; HUNT, J. N. The Inorganic Components of Gastric Secretion. **J. Physiol.**, v. 111, p. 138-149, 1950.
- GAINES, G. C.; WELBORN, M. B., III; 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.**, v. 29, p. 370-376, 1999.
- GALLI, S. J.; MAURER, M.; LANTZ, C. S. Mast Cells As Sentinels of Innate Immunity. **Curr. Opin. Immunol.**, v. 11, p. 53-59, 1999.
- GAWRYSZEWSKI, V. P.; RODRIGUES, E. M. The Burden of Injury in Brazil, 2003. **Sao Paulo Med. J.**, v. 124, p. 208-213, 2006.
- GIUSTARINI, D.; ROSSI, R.; MILZANI, A.; LE-DONNE, I. Nitrite and Nitrate Measurement by Griess Reagent in Human Plasma: Evaluation of Interferences and Standardization. **Methods Enzymol.**, v. 440, p. 361-380, 2008.
- GOLDBLUM, S. E.; WU, K. M.; JAY, M. Lung Myeloperoxidase As a Measure of Pulmonary Leukostasis in Rabbits. **J. Appl. Physiol.**, v. 59, p. 1978-1985, 1985.



- GOLDMAN, G.; WELBOURN, R.; KOBZIK, L.; VALERI, C. R.; SHEPRO, D.; HECHTMAN, H. B. Tumor Necrosis Factor-Alpha Mediates Acid Aspiration-Induced Systemic Organ Injury. **Ann. Surg.**, v. 212, p. 513-519, 1990.
- GOMES, G. F.; PISANI, J. C.; MACEDO, E. D.; CAMPOS, A. C. The Nasogastric Feeding Tube As a Risk Factor for Aspiration and Aspiration Pneumonia. **Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab Care**, v. 6, p. 327-333, 2003.
- GOODMAN, R. B.; PUGIN, J.; LEE, J. S.; MATTHAY, M. A. Cytokine-Mediated Inflammation in Acute Lung Injury. **Cytokine Growth Factor Rev.**, v. 14, p. 523-535, 2003.
- GRACE, P. A. Ischaemia-Reperfusion Injury. **Br. J. Surg.**, v. 81, p. 637-647, 1994.
- GRANGER, D. N.; KORTHUIS, R. J. Physiologic Mechanisms of Postischemic Tissue Injury. **Annu. Rev. Physiol.**, v. 57, p. 311-332, 1995.
- GRISHAM, M. B.; HERNANDEZ, L. A.; GRANGER, D. N. Xanthine Oxidase and Neutrophil Infiltration in Intestinal Ischemia. **Am. J. Physiol.**, v. 251, p. G567-G574, 1986.
- GROSS, C. P.; ANDERSON, G. F.; POWE, N. R. The Relation Between Funding by the National Institutes of Health and the Burden of Disease. **N. Engl. J. Med.**, v. 340, p. 1881-1887, 1999.
- GROTZ, M. R.; DING, J.; GUO, W.; HUANG, Q.; DEITCH, E. A. Comparison of Plasma Cytokine Levels in Rats Subjected to Superior Mesenteric Artery Occlusion or Hemorrhagic Shock. **Shock**, v. 3, p. 362-368, 1995.
- GUO, R. F.; WARD, P. A. Role of C5a in Inflammatory Responses. **Annu. Rev. Immunol.**, v. 23, p. 821-852, 2005.
- GUTIERREZ, G.; REINES, H. D.; WULF-GUTIERREZ, M. E. Clinical Review: Hemorrhagic Shock. **Crit. Care**, v. 8, p. 373-381, 2004.
- HAGIO, T.; MATSUMOTO, S.; NAKAO, S.; ABIRU, T.; OHNO, H.; KAWABATA, K. Elastase Inhibition Reduced Death Associated With Acid Aspiration-Induced Lung Injury in Hamsters. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 488, p. 173-180, 2004.
- HAGLUND, U.; BERGQVIST, D. Intestinal Ischemia -- the Basics. **Langenbecks Arch. Surg.**, v. 384, p. 233-238, 1999.
- HASSOUN, H. T.; KONE, B. C.; MERCER, D. W.; MOODY, F. G.; WEISBRODT, N. W.; MOORE, F. A. Post-Injury Multiple Organ Failure: the Role of the Gut. **Shock**, v. 15, p. 1-10, 2001.
- HELMER, K. S.; CUI, Y.; CHANG, L.; DEWAN, A.; MERCER, D. W. Effects of Ketamine/Xylazine on Expression of Tumor Necrosis Factor-Alpha, Inducible Nitric Oxide Synthase, and Cyclo-Oxygenase-2 in Rat Gastric Mucosa During Endotoxemia. **Shock**, v. 20, p. 63-69, 2003.

- HINES, I. N.; HARADA, H.; BHARWANI, S.; PAVLICK, K. P.; HOFFMAN, J. M.; GRISHAM, M. B. Enhanced Post-Ischemic Liver Injury in INOS-Deficient Mice: a Cautionary Note. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 284, p. 972-976, 2001.
- HODGE, D. R.; HURT, E. M.; FARRAR, W. L. The Role of IL-6 and STAT3 in Inflammation and Cancer. **Eur. J. Cancer**, v. 41, p. 2502-2512, 2005.
- HUANG, Y. S.; YANG, Z. C.; LIU, X. S.; CHEN, F. M.; HE, B. B.; LI, A.; CROWTHER, R. S. Serial Experimental and Clinical Studies on the Pathogenesis of Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS) in Severe Burns. **Burns**, v. 24, p. 706-716, 1998.
- HUNT, J. N. The Composition of Gastric Juice. **J. Physiol.**, v. 113, p. 419-424, 1951.
- IBANEZ, J., Penafiel, A., Marse, P., Jorda, R., Raurich, J. M.; Mata, F. Incidence of gastroesophageal reflux and aspiration in mechanically ventilated patients using small-bore nasogastric tubes. *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.* 24[2], 103-106. 2000.
- 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.**, v. 106, p. 156-159, 1996.
- INOUE, G. Effect of Interleukin-10 (IL-10) on Experimental LPS-Induced Acute Lung Injury. **J. Infect. Chemother.**, v. 6, p. 51-60, 2000.
- JEDLICKOVA, V.; PALUCH, Z.; ALUSIK, S. Determination of Nitrate and Nitrite by High-Performance Liquid Chromatography in Human Plasma. **J Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.**, v. 780, p. 193-197, 2002.
- JOHNSTON, C. J.; FINKELSTEIN, J. N.; GELEIN, R.; OBERDORSTER, G. Pulmonary Cytokine and Chemokine mRNA Levels After Inhalation of Lipopolysaccharide in C57BL/6 Mice. **Toxicol. Sci.**, v. 46, p. 300-307, 1998.
- JONES, S. A. Directing Transition From Innate to Acquired Immunity: Defining a Role for IL-6. **J. Immunol.**, v. 175, p. 3463-3468, 2005.
- KATO, T.; MURATA, A.; ISHIDA, H.; TODA, H.; TANAKA, N.; HAYASHIDA, H.; MONDEN, M.; MATSUURA, N. Interleukin 10 Reduces Mortality From Severe Peritonitis in Mice. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 39, p. 1336-1340, 1995.
- KELSO, A. Cytokines: Principles and Prospects. **Immunol. Cell Biol.**, v. 76, p. 300-317, 1998.
- KIM, J. Y.; PARK, J. S.; STRASSHEIM, D.; DOUGLAS, I.; DIAZ, D., V; ASEHNOUNE, K.; MITRA, S.; KWAK, S. H.; YAMADA, S.; MARUYAMA, I.; ISHIZAKA, A.; ABRAHAM, E. HMGB1 Contributes to the Development of Acute Lung Injury After Hemorrhage. **Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.**, 2005.
- KIMIZUKA, K.; NAKAO, A.; NALESNIK, M. A.; DEMETRIS, A. J.; UCHIYAMA, T.; RUPPERT, K.; FINK, M. P.; STOLZ, D. B.; MURASE, N. Exogenous IL-6 Inhibits Acute Inflammatory Responses and Prevents Ischemia/Reperfusion Injury After Intestinal Transplantation. **Am. J. Transplant.**, v. 4, p. 482-494, 2004.

KLEIN, R. D.; SU, G. L.; AMINLARI, A.; ALARCON, W. H.; WANG, S. C. Pulmonary LPS-Binding Protein (LBP) Upregulation Following LPS-Mediated Injury. **J. Surg. Res.**, v. 78, p. 42-47, 1998.

KNIGHT, P. R.; RUTTER, T.; TAIT, A. R.; COLEMAN, E.; JOHNSON, K. Pathogenesis of Gastric Particulate Lung Injury: a Comparison and Interaction With Acidic Pneumonitis. **Anesth. Analg.**, v. 77, p. 754-760, 1993.

KOIKE, K.; MOORE, F. A.; MOORE, E. E.; POGGETTI, R. S.; TUDER, R. M.; BANERJEE, A. Endotoxin After Gut Ischemia/Reperfusion Causes Irreversible Lung Injury. **J. Surg. Res.**, v. 52, p. 656-662, 1992.

KOIKE, K.; MOORE, F. A.; MOORE, E. E.; READ, R. A.; CARL, V. S.; BANERJEE, A. Gut Ischemia Mediates Lung Injury by a Xanthine Oxidase-Dependent Neutrophil Mechanism. **J. Surg. Res.**, v. 54, p. 469-473, 1993.

KOIKE, K.; MOORE, F. A.; MOORE, E. E.; TREW, C. E.; BANERJEE, A.; PETERSON, V. M. Endotoxin Pretreatment Inhibits Neutrophil Proliferation and Function. **J. Surg. Res.**, v. 57, p. 49-54, 1994.

KOIKE, K.; YAMAMOTO, Y.; HORI, Y.; ONO, T. Group IIA Phospholipase A2 Mediates Lung Injury in Intestinal Ischemia-Reperfusion. **Ann. Surg.**, v. 232, p. 90-97, 2000.

KOKSOY, C.; KUZU, M. A.; KUZU, I.; ERGUN, H.; GURHAN, I. Role of Tumour Necrosis Factor in Lung Injury Caused by Intestinal Ischaemia-Reperfusion. **Br. J. Surg.**, v. 88, p. 464-468, 2001.

KOZAR, R. A.; HOLCOMB, J. B.; HASSOUN, H. T.; MACAITIS, J.; DESOIGNIE, R.; MOORE, F. A. Superior Mesenteric Artery Occlusion Models Shock-Induced Gut Ischemia-Reperfusion. **J. Surg. Res.**, v. 116, p. 145-150, 2004.

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.**, v. 183, p. 70-74, 2002.

KYOI, T.; KITAZAWA, S.; TAJIMA, K.; ZHANG, X.; UKAI, Y. Phosphodiesterase Type IV Inhibitors Prevent Ischemia-Reperfusion-Induced Gastric Injury in Rats. **J. Pharmacol. Sci.**, v. 95, p. 321-328, 2004.

KYRIAKIDES, C.; FAVUZZA, J.; WANG, Y.; AUSTEN, W. G., JR.; MOORE, F. D., JR.; HECHTMAN, H. B. Recombinant Soluble P-Selectin Glycoprotein Ligand 1 Moderates Local and Remote Injuries Following Experimental Lower-Torso Ischaemia. **Br. J. Surg.**, v. 88, p. 825-830, 2001.

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**, v. 9, p. 261-265, 1998.

LEE, V. G.; JOHNSON, M. L.; BAUST, J.; LAUBACH, V. E.; WATKINS, S. C.; BILLIAR, T. R. The Roles of INOS in Liver Ischemia-Reperfusion Injury. **Shock**, v. 16, p. 355-360, 2001.

- LEFER, D. J. Pharmacology of Selectin Inhibitors in Ischemia/Reperfusion States. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, v. 40, p. 283-294, 2000.
- LEON, L. R.; KOZAK, W.; RUDOLPH, K.; KLUGER, M. J. An Antipyretic Role for Interleukin-10 in LPS Fever in Mice. **Am J Physiol.**, v. 276, p. R81-R89, 1999.
- LEWANDOWSKI K; LEWANDOWSKI M Epidemiology of ARDS. **Minerva Anesthesiol.**, v. 76, p. 473-477, 2006.
- LI, X. Y.; DONALDSON, K.; MACNEE, W. Lipopolysaccharide-Induced Alveolar Epithelial Permeability: the Role of Nitric Oxide. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 157, p. 1027-1033, 1998.
- LOMAS, J. L.; CHUNG, C. S.; GRUTKOSKI, P. S.; LEBLANC, B. W.; LAVIGNE, L.; REICHNER, J.; GREGORY, S. H.; DOUGHTY, L. A.; CIOFFI, W. G.; AYALA, A. Differential Effects of Macrophage Inflammatory Chemokine-2 and Keratinocyte-Derived Chemokine on Hemorrhage-Induced Neutrophil Priming for Lung Inflammation: Assessment by Adoptive Cells Transfer in Mice. **Shock**, v. 19, p. 358-365, 2003.
- MANGINO, M. J.; ANDERSON, C. B.; MURPHY, M. K.; BRUNT, E.; TURK, J. Mucosal Arachidonate Metabolism and Intestinal Ischemia-Reperfusion Injury. **Am. J. Physiol.**, v. 257, p. G299-G307, 1989.
- MANTHOUS, C. A. ARDS Redux. **Clinical Pulmonary Medicine**, v. 13, p. 121-127, 2006.
- MARIK, P. E. Aspiration Pneumonitis and Aspiration Pneumonia. **N. Engl. J Med.**, v. 344, p. 665-671, 2001.
- MARINI, J. J.; EVANS, T. W. Round Table Conference: Acute Lung Injury, 15th-17th March 1997 Brussels, Belgium. **Intensive Care Med.**, v. 24, p. 878-883, 1998.
- MARKOWICZ, P.; WOLFF, M.; DJEDAINI, K.; COHEN, Y.; CHASTRE, J.; DELCLAUX, C.; MERRER, J.; HERMAN, B.; VEBER, B.; FONTAINE, A.; DREYFUSS, D. Multicenter Prospective Study of Ventilator-Associated Pneumonia During Acute Respiratory Distress Syndrome. Incidence, Prognosis, and Risk Factors. ARDS Study Group. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 161, p. 1942-1948, 2000.
- MARSHALL, J. C. The Effects of Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Preclinical Models of Infection and Acute Inflammation. **Shock**, v. 24 Suppl 1, p. 120-129, 2005.
- MARTIN, T. R. Lung Cytokines and ARDS: Roger S. Mitchell Lecture. **Chest**, v. 116, p. 2S-8S, 1999.
- MARTIN, T. R. Cytokines and Lung Injury: Searching for Useful Biomarkers. **Crit. Care Med.**, v. 33, p. 230-232, 2005.
- MAXWELL, S. R.; LIP, G. Y. Reperfusion Injury: a Review of the Pathophysiology, Clinical Manifestations and Therapeutic Options. **Int. J. Cardiol.**, v. 58, p. 95-117, 1997.

- MCLACHLAN, J. B.; HART, J. P.; PIZZO, S. V.; SHELBURNE, C. P.; STAATS, H. F.; GUNN, M. D.; ABRAHAM, S. N. Mast Cell-Derived Tumor Necrosis Factor Induces Hypertrophy of Draining Lymph Nodes During Infection. **Nat. Immunol.**, v. 4, p. 1199-1205, 2003.
- MEDURI, G. U.; HEADLEY, S.; KOHLER, G.; STENTZ, F.; TOLLEY, E.; UMBERGER, R.; LEEPER, K. Persistent Elevation of Inflammatory Cytokines Predicts a Poor Outcome in ARDS. Plasma IL-1 Beta and IL-6 Levels Are Consistent and Efficient Predictors of Outcome Over Time. **Chest**, v. 107, p. 1062-1073, 1995.
- MENG, Z. H.; DYER, K.; BILLIAR, T. R.; TWEARDY, D. J. Essential Role for IL-6 in Postresuscitation Inflammation in Hemorrhagic Shock. **Am. J. Physiol. Cell Physiol.**, v. 280, p. C343-C351, 2001.
- METCALFE, D. D.; BARAM, D.; MEKORI, Y. A. Mast Cells. **Physiol. Rev.**, v. 77, p. 1033-1079, 1997.
- MITSUSHIMA, H.; OISHI, K.; NAGAO, T.; ICHINOSE, A.; SENBA, M.; IWASAKI, T.; NAGATAKE, T. Acid Aspiration Induces Bacterial Pneumonia by Enhanced Bacterial Adherence in Mice. **Microb. Pathog.**, v. 33, p. 203-210, 2002.
- MONCADA, S.; HIGGS, A.; FURCHGOTT, R. International Union of Pharmacology Nomenclature in Nitric Oxide Research. **Pharmacol. Rev.**, v. 49, p. 137-142, 1997.
- MOORE, E. E.; MOORE, F. A.; HARKEN, A. H.; JOHNSON, J. L.; CIESLA, D.; BANERJEE, A. The Two-Event Construct of Postinjury Multiple Organ Failure. **Shock**, v. 24 Suppl 1, p. 71-74, 2005.
- MOORE, F. A.; MOORE, E. E. Evolving Concepts in the Pathogenesis of Postinjury Multiple Organ Failure. **Surg. Clin. North Am.**, v. 75, p. 257-277, 1995.
- MORITA, I. Distinct Functions of COX-1 and COX-2. **Prostaglandins Other Lipid Mediat.**, v. 68-69, p. 165-175, 2002.
- MORJARIA, J. B.; CHAUHAN, A. J.; BABU, K. S.; POLOSA, R.; DAVIES, D. E.; HOLGATE, S. T. The Role Of A Soluble Tnf-A Receptor Fusion Protein (Etanercept) In Corticosteroid-Refractory Asthma: A Double Blind, Randomised Placebo-Controlled Trial. **Thorax**, 2008.
- MUKHOPADHYAY, S.; HOIDAL, J. R.; MUKHERJEE, T. K. Role of TNFalpha in Pulmonary Pathophysiology. **Respir. Res.**, v. 7, p. 125, 2006.
- 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.**, v. 49, p. 1055-1056, 2001.
- MURDOCH, C.; FINN, A. Chemokine Receptors and Their Role in Inflammation and Infectious Diseases. **Blood**, v. 95, p. 3032-3043, 2000.

- NADER, N. D.; MCQUILLER, P. S.; RAGHAVENDRAN, K.; SPENGLER, R. N.; KNIGHT, P. R. The Role of Alveolar Macrophages in the Pathogenesis of Aspiration Pneumonitis. **Immunol. Invest**, v. 36, p. 457-471, 2007.
- NAGASE, T.; OHGA, E.; SUDO, E.; KATAYAMA, H.; UEJIMA, Y.; MATSUSE, T.; FUKUCHI, Y. Intercellular Adhesion Molecule-1 Mediates Acid Aspiration-Induced Lung Injury. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 154, p. 504-510, 1996.
- NAGASE, T.; UOZUMI, N.; ISHII, S.; KUME, K.; IZUMI, T.; OUCHI, Y.; SHIMIZU, T. Acute Lung Injury by Sepsis and Acid Aspiration: a Key Role for Cytosolic Phospholipase A2. **Nat. Immunol.**, v. 1, p. 42-46, 2000.
- NAKOS, G.; KITSIOULI, E. I.; TSANGARIS, I.; LEKKA, M. E. Bronchoalveolar Lavage Fluid Characteristics of Early Intermediate and Late Phases of ARDS. Alterations in Leukocytes, Proteins, PAF and Surfactant Components. **Intensive Care Med.**, v. 24, p. 296-303, 1998.
- NEELAKANTA, G.; CHIKYARAPPA, A. A Review of Patients With Pulmonary Aspiration of Gastric Contents During Anesthesia Reported to the Departmental Quality Assurance Committee. **J. Clin. Anesth.**, v. 18, p. 102-107, 2006.
- NEMZEK, J. A.; CALL, D. R.; EBONG, S. J.; NEWCOMB, D. E.; BOLGOS, G. L.; REMICK, D. G. Immunopathology of a Two-Hit Murine Model of Acid Aspiration Lung Injury. **Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.**, v. 278, p. L512-L520, 2000.
- NG, A.; SMITH, G. Gastroesophageal Reflux and Aspiration of Gastric Contents in Anesthetic Practice. **Anesth. Analg.**, v. 93, p. 494-513, 2001.
- OKUSAWA, S.; GELFAND, J. A.; IKEJIMA, T.; CONNOLLY, R. J.; DINARELLO, C. A. Interleukin 1 Induces a Shock-Like State in Rabbits. Synergism With Tumor Necrosis Factor and the Effect of Cyclooxygenase Inhibition. **J. Clin. Invest**, v. 81, p. 1162-1172, 1988.
- 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**, v. 18, p. 86-92, 2002.
- OTSUKA, Y.; NAGANO, K.; NAGANO, K.; HORI, K.; OH-ISHI, J.; HAYASHI, H.; WATANABE, N.; NIITSU, Y. Inhibition of Neutrophil Migration by Tumor Necrosis Factor. Ex Vivo and in Vivo Studies in Comparison With in Vitro Effect. **J. Immunol.**, v. 145, p. 2639-2643, 1990.
- PAINTAL, H. S.; KUSCHNER, W. G. Aspiration Syndromes: 10 Clinical Pearls Every Physician Should Know. **Int. J. Clin. Pract.**, v. 61, p. 846-852, 2007.
- PANES, J.; PERRY, M.; GRANGER, D. N. Leukocyte-Endothelial Cell Adhesion: Avenues for Therapeutic Intervention. **Br. J. Pharmacol.**, v. 126, p. 537-550, 1999.
- PASS, H. I.; MEW, D.; PASS, H. A.; TEMECK, B. K. The Macrophage, TNF, and Other Cytokines. **Chest Surg. Clin. N. Am.**, v. 5, p. 73-90, 1995.

PASUPATHY, S.; HOMER-VANNIASINKAM, S. Ischaemic Preconditioning Protects Against Ischaemia/Reperfusion Injury: Emerging Concepts. **Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.**, v. 29, p. 106-115, 2005.

PERL, M.; CHUNG, C. S.; PERL, U.; BIFFL, W. L.; CIOFFI, W. G.; AYALA, A. Beneficial Versus Detrimental Effects of Neutrophils Are Determined by the Nature of the Insult. **J. Am. Coll. Surg.**, v. 204, p. 840-852, 2007.

PETERS-GOLDEN, M.; CANETTI, C.; MANCUSO, P.; COFFEY, M. J. Leukotrienes: Underappreciated Mediators of Innate Immune Responses. **J. Immunol.**, v. 174, p. 589-594, 2005.

PETTIPHER, E. R.; ESKRA, J. D.; LABASI, J. M. The Inhibitory Effect of Rolipram on TNF-Alpha Production in Mouse Blood Ex Vivo Is Dependent Upon the Release of Corticosterone and Adrenaline. **Cytokine**, v. 9, p. 582-586, 1997.

POULTER, L. W.; JANOSSY, G.; POWER, C.; SREENAN, S.; BURKE, C. Immunological/Physiological Relationships in Asthma: Potential Regulation by Lung Macrophages. **Immunol. Today**, v. 15, p. 258-261, 1994.

PROUST, B.; NAHORI, M. A.; RUFFIE, C.; LEFORT, J.; VARGAFTIG, B. B. Persistence of Bronchopulmonary Hyper-Reactivity and Eosinophilic Lung Inflammation After Anti-IL-5 or -IL-13 Treatment in Allergic BALB/c and IL-4Ralpha Knockout Mice. **Clin. Exp. Allergy**, v. 33, p. 119-131, 2003.

QING, H. Z.; LIANG, G. X.; JIE, H. P.; JING, W.; NING, S.; LING, G. W. Influence of Ketotifen, Cromolyn Sodium, and Compound 48/80 on the Survival Rates After Intestinal Ischemia Reperfusion Injury in Rats. **BMC. Gastroenterol.**, v. 8, p. 42, 2008.

RABINOVICI, R.; VERNICK, J.; HILLEGAS, L.; NEVILLE, L. F. Hypertonic Saline Treatment of Acid Aspiration-Induced Lung Injury. **J. Surg. Res.**, v. 60, p. 176-180, 1996.

RAGHAVENDRAN, K.; DAVIDSON, B. A.; MULLAN, B. A.; HUTSON, A. D.; RUSSO, T. A.; MANDERSCHIED, P. A.; WOYTASH, J. A.; HOLM, B. A.; NOTTER, R. H.; KNIGHT, P. R. Acid and Particulate-Induced Aspiration Lung Injury in Mice: Importance of MCP-1. **Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.**, v. 289, p. L134-L143, 2005.

RAWLINSON E; MINCHOM A Pulmonary Aspiration. **Anaesth. Inten. Care Med.**, v. 8, p. 365-367, 2007.

REMICK, D. G.; GARG, S. J.; NEWCOMB, D. E.; WOLLENBERG, G.; HUIE, T. K.; BOLGOS, G. L. Exogenous Interleukin-10 Fails to Decrease the Mortality or Morbidity of Sepsis. **Crit. Care Med.**, v. 26, p. 895-904, 1998.

REUTERSHAN, J.; BASIT, A.; GALKINA, E. V.; LEY, K. Sequential Recruitment of Neutrophils into Lung and Bronchoalveolar Lavage Fluid in LPS-Induced Acute Lung Injury. **Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.**, v. 289, p. L807-L815, 2005.

RYLANDER, R.; BAKE, B.; FISCHER, J. J.; HELANDER, I. M. Pulmonary Function and Symptoms After Inhalation of Endotoxin. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 140, p. 981-986, 1989.

- SALEZ, L.; BALLOY, V.; VAN ROOIJEN, N.; LEBASTARD, M.; TOUQUI, L.; MCCORMACK, F. X.; CHIGNARD, M. Surfactant Protein A Suppresses Lipopolysaccharide-Induced IL-10 Production by Murine Macrophages. **J. Immunol.**, v. 166, p. 6376-6382, 2001.
- SANDSTROM, T.; BJERMER, L.; RYLANDER, R. Lipopolysaccharide (LPS) Inhalation in Healthy Subjects Causes Bronchoalveolar Neutrophilia, Lymphocytosis, and Fibronectin Increase. **Am. J. Ind. Med.**, v. 25, p. 103-104, 1994.
- SCHNEIDER, C. P.; SCHWACHA, M. G.; CHAUDRY, I. H. The Role of Interleukin-10 in the Regulation of the Systemic Inflammatory Response Following Trauma-Hemorrhage. **Biochim. Biophys. Acta**, v. 1689, p. 22-32, 2004.
- SCHUSTER, D. P. What Is Acute Lung Injury? What Is ARDS? **Chest**, v. 107, p. 1721-1726, 1995.
- SCHWARTZ, D. J.; WYNNE, J. W.; GIBBS, C. P.; HOOD, C. I.; KUCK, E. J. The Pulmonary Consequences of Aspiration of Gastric Contents at PH Values Greater Than 2.5. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 121, p. 119-126, 1980.
- SEEKAMP, A.; WARD, P. A. Ischemia-Reperfusion Injury. **Agents Actions Suppl**, v. 41, p. 137-152, 1993.
- SERTIE, J. A.; BASILE, A. C.; PANIZZA, S.; OSHIRO, T. T.; AZZOLINI, C. P.; PENNA, S. C. Pharmacological Assay of Cordia Verbenacea. III: Oral and Topical Antiinflammatory Activity and Gastrototoxicity of a Crude Leaf Extract. **J. Ethnopharmacol.**, v. 31, p. 239-247, 1991.
- SHIGEMITSU, H.; AFSHAR, K. Aspiration Pneumonias: Under-Diagnosed and Under-Treated. **Curr. Opin. Pulm. Med.**, v. 13, p. 192-198, 2007.
- SIMMONS, D. L.; BOTTING, R. M.; HLA, T. Cyclooxygenase Isozymes: the Biology of Prostaglandin Synthesis and Inhibition. **Pharmacol. Rev.**, v. 56, p. 387-437, 2004.
- SINGER, M.; LEFORT, J.; VARGAFTIG, B. B. Granulocyte Depletion and Dexamethasone Differentially Modulate Airways Hyperreactivity, Inflammation, Mucus Accumulation, and Secretion Induced by RmIL-13 or Antigen. **Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.**, v. 26, p. 74-84, 2002.
- SMITH, R. E.; STRIETER, R. M.; ZHANG, K.; PHAN, S. H.; STANDIFORD, T. J.; LUKACS, N. W.; KUNKEL, S. L. A Role for C-C Chemokines in Fibrotic Lung Disease. **J. Leukoc. Biol.**, v. 57, p. 782-787, 1995.
- SORKINE, P.; SETTON, A.; HALPERN, P.; MILLER, A.; RUDICK, V.; MARMOR, S.; KLAUSNER, J. M.; GOLDMAN, G. Soluble Tumor Necrosis Factor Receptors Reduce Bowel Ischemia-Induced Lung Permeability and Neutrophil Sequestration. **Crit. Care Med.**, v. 23, p. 1377-1381, 1995.
- SOUZA, A. L., JR.; POGGETTI, R. S.; FONTES, B.; BIROLINI, D. Gut Ischemia/Reperfusion Activates Lung Macrophages for Tumor Necrosis Factor and Hydrogen Peroxide Production. **J. Trauma**, v. 49, p. 232-236, 2000.



SOUZA, D. G.; CASSALI, G. D.; POOLE, S.; TEIXEIRA, M. M. Effects of Inhibition of PDE4 and TNF-Alpha on Local and Remote Injuries Following Ischaemia and Reperfusion Injury. **Br. J. Pharmacol.**, v. 134, p. 985-994, 2001.

SOUZA, D. G.; FERREIRA, F. L.; FAGUNDES, C. T.; AMARAL, F. A.; VIEIRA, A. T.; LISBOA, R. A.; ANDRADE, M. V.; TRIFILIEFF, A.; TEIXEIRA, M. M. Effects of PKF242-484 and PKF241-466, Novel Dual Inhibitors of TNF-Alpha Converting Enzyme and Matrix Metalloproteinases, in a Model of Intestinal Reperfusion Injury in Mice. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 571, p. 72-80, 2007.

SOUZA, D. G.; GUABIRABA, R.; PINHO, V.; BRISTOW, A.; POOLE, S.; TEIXEIRA, M. M. IL-1-Driven Endogenous IL-10 Production Protects Against the Systemic and Local Acute Inflammatory Response Following Intestinal Reperfusion Injury. **J. Immunol.**, v. 170, p. 4759-4766, 2003a.

SOUZA, D. G.; PINHO, V.; SOARES, A. C.; SHIMIZU, T.; ISHII, S.; TEIXEIRA, M. M. Role of PAF Receptors During Intestinal Ischemia and Reperfusion Injury. A Comparative Study Between PAF Receptor-Deficient Mice and PAF Receptor Antagonist Treatment. **Br. J. Pharmacol.**, v. 139, p. 733-740, 2003b.

STALLION, A.; KOU, T. D.; MILLER, K. A.; DAHMS, B. B.; DUDGEON, D. L.; LEVINE, A. D. IL-10 Is Not Protective in Intestinal Ischemia Reperfusion Injury. **J. Surg. Res.**, v. 105, p. 145-152, 2002.

STEIMLE, C. N.; GUYNN, T. P.; MORGANROTH, M. L.; BOLLING, S. F.; CARR, K.; DEEB, G. M. Neutrophils Are Not Necessary for Ischemia-Reperfusion Lung Injury. **Ann. Thorac. Surg.**, v. 53, p. 64-72, 1992.

SUFFREDINI, A. F.; FANTUZZI, G.; BADOLATO, R.; OPPENHEIM, J. J.; O'GRADY, N. P. New Insights into the Biology of the Acute Phase Response. **J. Clin. Immunol.**, v. 19, p. 203-214, 1999.

SUN, Z.; OLANDERS, K.; LASSON, A.; DIB, M.; ANNBORN, M.; ANDERSSON, K.; WANG, X.; ANDERSSON, R. Effective Treatment of Gut Barrier Dysfunction Using an Antioxidant, a PAF Inhibitor, and Monoclonal Antibodies Against the Adhesion Molecule PECAM-1. **J. Surg. Res.**, v. 105, p. 220-233, 2002.

SUNIL, V. R.; CONNOR, A. J.; ZHOU, P.; GORDON, M. K.; LASKIN, J. D.; LASKIN, D. L. Activation of Adherent Vascular Neutrophils in the Lung During Acute Endotoxemia. **Respir. Res.**, v. 3, p. 21, 2002.

TANG, W. W.; YI, E. S.; REMICK, D. G.; WITTEWER, A.; YIN, S.; QI, M.; ULICH, T. R. Intratracheal Injection of Endotoxin and Cytokines. IX. Contribution of CD11a/ICAM-1 to Neutrophil Emigration. **Am. J. Physiol.**, v. 269, p. L653-L659, 1995.

TAVAF-MOTAMEN, H.; MINER, T. J.; STARNES, B. W.; SHEA-DONOHUE, T. Nitric Oxide Mediates Acute Lung Injury by Modulation of Inflammation. **J. Surg. Res.**, v. 78, p. 137-142, 1998.

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.**, v. 358, p. 69-75, 1998.

TEOH, N.; FIELD, J.; SUTTON, J.; FARRELL, G. Dual Role of Tumor Necrosis Factor-Alpha in Hepatic Ischemia-Reperfusion Injury: Studies in Tumor Necrosis Factor-Alpha Gene Knockout Mice. **Hepatology**, v. 39, p. 412-421, 2004.

TERADA, L. S.; MAHR, N. N.; JACOBSON, E. D. Nitric Oxide Decreases Lung Injury After Intestinal Ischemia. **J. Appl. Physiol.**, v. 81, p. 2456-2460, 1996.

TILG, H.; TREHU, E.; ATKINS, M. B.; DINARELLO, C. A.; MIER, J. W. Interleukin-6 (IL-6) As an Anti-Inflammatory Cytokine: Induction of Circulating IL-1 Receptor Antagonist and Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor P55. **Blood**, v. 83, p. 113-118, 1994.

TRIFILIEFF, A.; WALKER, C.; KELLER, T.; KOTTIRSCH, G.; NEUMANN, U. Pharmacological Profile of PKF242-484 and PKF241-466, Novel Dual Inhibitors of TNF-Alpha Converting Enzyme and Matrix Metalloproteinases, in Models of Airway Inflammation. **Br. J. Pharmacol.**, v. 135, p. 1655-1664, 2002.

TURNAGE, R. H.; GUICE, K. S.; OLDHAM, K. T. Endotoxemia and Remote Organ Injury Following Intestinal Reperfusion. **J. Surg. Res.**, v. 56, p. 571-578, 1994.

TURNAGE, R. H.; LANOUE, J. L.; KADESKY, K. M.; MENG, Y.; MYERS, S. I. Thromboxane A2 Mediates Increased Pulmonary Microvascular Permeability After Intestinal Reperfusion. **J. Appl. Physiol.**, v. 82, p. 592-598, 1997.

ULEVITCH, R. J.; TOBIAS, P. S. Recognition of Gram-Negative Bacteria and Endotoxin by the Innate Immune System. **Curr. Opin. Immunol.**, v. 11, p. 19-22, 1999.

ULICH, T. R.; HOWARD, S. C.; REMICK, D. G.; WITTWER, A.; YI, E. S.; YIN, S.; GUO, K.; WELPLY, J. K.; WILLIAMS, J. H. Intratracheal Administration of Endotoxin and Cytokines. VI. Antiserum to CINC Inhibits Acute Inflammation. **Am. J. Physiol.**, v. 268, p. L245-L250, 1995.

VAN DE, L. A.; JEAN, D.; FRISDAL, E.; CERF, C.; D'ORTHO, M. P.; BAKER, A. H.; LAFUMA, C.; DUVALDESTIN, P.; HARF, A.; DELCLAUX, C. Neutrophil Proteinases in Hydrochloric Acid- and Endotoxin-Induced Acute Lung Injury: Evaluation of Interstitial Protease Activity by in Situ Zymography. **Lab Invest**, v. 82, p. 133-145, 2002.

VAN DER POLL, T.; JANSEN, P. M.; MONTEGUT, W. J.; BRAXTON, C. C.; CALVANO, S. E.; STACKPOLE, S. A.; SMITH, S. R.; SWANSON, S. W.; HACK, C. E.; LOWRY, S. F.; MOLDAWER, L. L. Effects of IL-10 on Systemic Inflammatory Responses During Sublethal Primate Endotoxemia. **J. Immunol.**, v. 158, p. 1971-1975, 1997.

VAN DER POLL, T.; MARCHANT, A.; BUURMAN, W. A.; BERMAN, L.; KEOGH, C. V.; LAZARUS, D. D.; NGUYEN, L.; GOLDMAN, M.; MOLDAWER, L. L.; LOWRY, S. F. Endogenous IL-10 Protects Mice From Death During Septic Peritonitis. **J. Immunol.**, v. 155, p. 5397-5401, 1995.

WAGNER, J. G.; DRISCOLL, K. E.; ROTH, R. A. Inhibition of Pulmonary Neutrophil Trafficking During Endotoxemia Is Dependent on the Stimulus for Migration. **Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.**, v. 20, p. 769-776, 1999.

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**, v. 17, p. 151-158, 2002.

WANG, W.; SMAIL, N.; WANG, P.; CHAUDRY, I. H. Increased Gut Permeability After Hemorrhage Is Associated With Upregulation of Local and Systemic IL-6. **J. Surg. Res.**, v. 79, p. 39-46, 1998.

WANNER, G. A.; MULLER, P.; ERTEL, W.; BUSCH, C. J.; MENGER, M. D.; MESSMER, K. Differential Effect of Cyclooxygenase Metabolites on Proinflammatory Cytokine Release by Kupffer Cells After Liver Ischemia and Reperfusion. **Am. J. Surg.**, v. 175, p. 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. **J. Surg. Res.**, v. 89, p. 13-19, 2000.

WATT, P. C.; SLOAN, J. M.; DONALDSON, J.; CAMPBELL, G.; KENNEDY, T. L. Relation Between Gastric Histology and Gastric Juice PH and Nitrite and N-Nitroso Compound Concentrations in the Stomach After Surgery for Duodenal Ulcer. **J. Clin. Pathol.**, v. 37, p. 511-515, 1984.

WAXMAN, K. Shock: Ischemia, Reperfusion, and Inflammation. **New Horiz.**, v. 4, p. 153-160, 1996.

WHELTON, M. J. Local 'Schwartzman Equivalent' Reaction in Active Chronic Hepatitis. **Gut**, v. 13, p. 43-46, 1972.

WIEDERMANN, F. J.; MAYR, A. J.; KANEIDER, N. C.; FUCHS, D.; MUTZ, N. J.; SCHOBERSBERGER, W. Alveolar Granulocyte Colony-Stimulating Factor and Alpha-Chemokines in Relation to Serum Levels, Pulmonary Neutrophilia, and Severity of Lung Injury in ARDS. **Chest**, v. 125, p. 212-219, 2004.

WU, B.; IWAKIRI, R.; TSUNADA, S.; UTSUMI, H.; KOJIMA, M.; FUJISE, T.; OOTANI, A.; FUJIMOTO, K. INOS Enhances Rat Intestinal Apoptosis After Ischemia-Reperfusion. **Free Radic. Biol. Med.**, v. 33, p. 649-658, 2002.

XING, Z.; GAULDIE, J.; COX, G.; BAUMANN, H.; JORDANA, M.; LEI, X. F.; ACHONG, M. K. IL-6 Is an Antiinflammatory Cytokine Required for Controlling Local or Systemic Acute Inflammatory Responses. **J. Clin. Invest.**, v. 101, p. 311-320, 1998.

YAMADA, H.; MIYAZAKI, H.; KIKUCHI, T.; FUJIMOTO, J.; KUDOH, I. Acid Instillation Enhances the Inflammatory Response to Subsequent Lipopolysaccharide Challenge in Rats. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 162, p. 1366-1371, 2000.

YI, E. S.; REMICK, D. G.; LIM, Y.; TANG, W.; NADZIENKO, C. E.; BEDOYA, A.; YIN, S.; ULICH, T. R. The Intratracheal Administration of Endotoxin: X. Dexamethasone Downregulates Neutrophil Emigration and Cytokine Expression in Vivo. **Inflammation**, v. 20, p. 165-175, 1996.

ZHOU, J. L.; JIN, G. H.; YI, Y. L.; ZHANG, J. L.; HUANG, X. L. Role of Nitric Oxide and Peroxynitrite Anion in Lung Injury Induced by Intestinal Ischemia-Reperfusion in Rats. **World J. Gastroenterol.**, v. 9, p. 1318-1322, 2003.