

JÔNATAS DE ALMEIDA BERTONI

**PAPEL DA HEME OXIGENASE 1 NA MODULAÇÃO DA
INFLAMAÇÃO PULMONAR CAUSADA PELA ISQUEMIA E
REPERFUSÃO INTESTINAL EM RATOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo, para obtenção do Título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Farmacologia

Orientador: Prof. Dr. Wothan Tavares de Lima

Versão corrigida. A versão original eletrônica encontra-se disponível tanto na Biblioteca do ICB quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD).

São Paulo
2012

RESUMO

BERTONI, J. A. **Papel da Heme Oxigenase 1 na modulação da inflamação pulmonar causada pela isquemia e reperfusão intestinal em ratos.** 2012. 85 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

Evidências clínicas e experimentais mostram que a isquemia e reperfusão intestinal (I/R-intestinal) induz lesão pulmonar aguda (LPA) que, em casos mais graves, pode evoluir para a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). A LPA se caracteriza pela liberação de amplo espectro de mediadores inflamatórios, infiltração de neutrófilos e aumento de permeabilidade vascular. Sabe-se que mediadores inflamatórios gerados no local da I/R-intestinal são transportados pelo sistema linfático mesentérico e, ao atingirem o pulmão, contribuem para a LPA. A enzima heme oxigenase 1 (HO-1), exerce importante função na homeostasia celular, devido à sua ação catabólica sobre o grupo heme das hemoproteínas, gerando como subprodutos ferro, biliverdina e monóxido de carbono. Esses subprodutos possuem ação anti-inflamatória, antioxidante e antiapoptótica. Todavia, o papel da HO-1 no controle da LPA causada pela I/R-intestinal ainda não está totalmente esclarecido. No presente estudo investigamos a expressão da HO-1 e o efeito de sua indução sobre as repercussões pulmonares decorrentes da I/R-intestinal. Para tanto, ratos machos Wistar (220-250 g) foram submetidos a 45 min de isquemia intestinal pela obstrução da artéria mesentérica superior e a 2 h de reperfusão. O grupo controle consistiu de animais falsamente operados (Sham). Ainda, a indução da HO-1 foi realizada pelo tratamento dos animais com o composto Hemin (10 mg/kg) 48 e 24 h antes da indução da I/R-intestinal. A I/R-intestinal aumentou a atividade pulmonar da mieloperoxidase (MPO) e o extravasamento do corante azul de Evans (AE) no pulmão. Os níveis de IL-1 β elevaram no explante pulmonar (24 h) enquanto os de IL-10 foram reduzidos após a I/R intestinal. Ainda, a I/R-intestinal diminuiu a expressão pulmonar da SOD-1 e promoveu aumento da expressão da iNOS. Os resultados obtidos revelam que a I/R-intestinal por si só não induziu a expressão gênica da enzima HO-1, porém o tratamento dos animais com Hemin elevou a sua expressão, a qual foi acompanhada pela redução da atividade pulmonar de MPO e do extravasamento do corante AE. Os elevados níveis pulmonares de IL-1 β foram reduzidos pelo tratamento dos animais com o Hemin e houve elevação da IL-10 e VEGF no mesmo tecidos. A indução da HO-1 preveniu o aumento dos níveis de IL-1 β e IL-10 e promoveu aumento dos níveis de VEGF na linfa dos animais. Com respeito ao sistema antioxidante, nossos dados indicaram que a indução da HO-1, parece estar relacionada com a elevação da expressão de SOD-1, SOD-2 e redução da expressão de iNOS. Concluindo, os dados obtidos permitem sugerir que a indução prévia da expressão de HO-1 controla a magnitude da lesão pulmonar causada pela I/R-intestinal por mecanismos envolvendo o aumento da atividade de parcela do sistema antioxidante e regulação do balanço entre a geração de citocinas anti-inflamatórias e pró-inflamatórias no pulmão.

Palavras-chave: Imunidade inata. Heme oxigenase. Inflamação pulmonar. Isquemia e reperfusão intestinal. Ratos.

ABSTRACT

BERTONI, J. A. **Role of Heme Oxigenase 1 on the lung inflammation induced by intestinal ischemia and reperfusion in rats.** 2012. 85 p. Masters thesis (Pharmacology) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2012.

Clinical and experimental evidences have reported that intestinal ischemia and reperfusion (I/R-intestinal) induces acute lung injury (ALI), which in severe cases can progress to acute respiratory distress syndrome (ARDS). The ALI is characterized by the release of a broad spectrum of inflammatory mediators, neutrophil infiltration and increased vascular permeability. It is known that inflammatory mediators generated at the site of I/R-intestinal are transported by the mesenteric lymphatic system and, on reaching the lung, contribute to the ALI. The enzyme heme oxygenase 1 (HO-1) plays an important role in cellular homeostasis, due to its catabolic action on heme group of hemoproteins, forming as by-products such as iron, biliverdin and carbon monoxide. It is known that these by-products have anti-inflammatory, antioxidant and antiapoptotic actions. However, the role of HO-1 in the control of ALI caused by I/R-intestinal is not yet fully understood. In the present study we investigated the expression of HO-1 and the effects of its induction on pulmonary complications resulting from I/R-intestinal. So, male Wistar rats (220-250 g) were subjected to 45 min of intestinal ischemia by occlusion of the superior mesenteric artery and 2 h of reperfusion. The control group consisted of animals falsely operated (Sham). Still, the induction of HO-1 was performed by treating animals with the compound Hemin (10 mg/kg) 48 and 24 h before the induction of I/R-intestinal. The I/R-intestinal increased the pulmonary activity of the myeloperoxidase (MPO) and the extravasation of Evans blue dye (EB) in the lung. Levels of IL-1 β increased in lung explant (24 h) while the IL-10 were reduced after I/R-intestinal. Further, the I/R-intestinal reduces pulmonary expression of SOD-1 and promoted the increase of iNOS expression. The results indicate that the I/R-intestinal alone did not induce gene expression of HO-1 enzyme, but the treatment of animals with Hemin increased its expression which was accompanied by reduction of pulmonary activity of MPO and extravasation of the dye EB. The high pulmonary levels of IL-1 were reduced by treatment of animals with Hemin and there was an increase of IL-10 and VEGF in the same tissue. The Induction of HO-1 prevented the increased levels of IL- β 1 and IL-10 and promoted increasing of the VEGF levels in the animals' lymph. With respect to the antioxidant system, our data indicate that induction of HO-1, seems to be related to the elevation of expression of SOD-1, SOD-2 and reduction of iNOS expression. In conclusion, our data may suggest that prior induction of HO-1 expression controls the magnitude of lung injury caused by I/R-intestinal by mechanisms involving increased activity of a portion of the antioxidant system and regulation of the balance between generation anti-inflammatory cytokines and pro-inflammatory in the lung.

Keywords: Innate immunity. Heme oxygenase. Pulmonary inflammation. Intestinal ischemia and reperfusion. Rats.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Isquemia e Reperusão (I/R)

A lesão por isquemia e reperusão (I/R) é uma condição inflamatória que envolve uma resposta imunológica inata e adaptativa (ZHANG; ZUIDEMA, 2010).

A *isquemia* ocorre quando um órgão ou tecido é privado de fluxo sanguíneo, seguido de fornecimento de oxigênio e nutrientes insuficientes (BALAKUMAR et al., 2008). A isquemia é ocasionada pela diminuição da luz de artérias, arteríolas ou capilares. Quando instalada, a isquemia induz alterações do metabolismo celular que reduzem reservas energéticas, causam acúmulo de metabólitos tóxicos e eventualmente necrose tecidual (CERQUEIRA et al., 2005; SCARABELLI et al., 2002).

A *reperusão* tecidual é a situação na qual o fluxo sanguíneo interrompido pela isquemia é novamente restaurado. Apesar de a restauração do fluxo sanguíneo em um órgão, ser essencial para evitar lesões celulares irreversíveis, sabe-se que a reperusão por si só pode aumentar a lesão do tecido produzido pela isquemia isoladamente (BALAKUMAR et al., 2008). De fato na vigência da reperusão, produtos tóxicos gerados durante o metabolismo anaeróbico são disseminados na circulação, promovendo alterações no estado funcional do órgão ou estruturas distantes de onde ocorreu a isquemia (BERTHIAUME et al., 1999; HO et al., 2009; YASSIN et al., 2002). A I/R desencadeia outras síndromes clínicas como: lesão do miocárdio, acidente vascular cerebral, lesão pulmonar e insuficiência múltipla de órgãos e sistemas (IMOS) (ZUIDEMA; ZHANG, 2010). Nesse contexto, a lesão pulmonar e a IMOS ocupam lugar de destaque (HALLDORSSON et al., 2000).

Os efeitos da isquemia e reperusão em órgãos remotos parecem ser mediados por fatores humorais (STALLONE et al., 1969), sendo que nestes fatores estão incluídas citocinas como IL-6, IL-8, TNF- α (GROENEVELD et al., 1997), ativação dos leucócitos polimorfonucleares (PMN) (CARDEN et al., 1998) e agentes oxidantes (CARDEN et al., 2000).

O intestino trata-se de um dos órgãos que, quando sob processo isquêmico, relaciona-se à eventos em órgãos distantes e é relatado como uma emergência abdominal de grande risco de vida (VOLMAR; MENGER, 2010).

1.2 Isquemia/Reperfusão Intestinal

A isquemia e reperfusão intestinal (I/R-intestinal) é um quadro em que ocorre a ausência ou diminuição do fluxo sanguíneo arterial ou venoso intestinal. Causada por obstrução aguda ou crônica das artérias ou veias viscerais, ou seja, do tronco celíaco, da artéria mesentérica ou veias correspondentes (SIMI, 2002). O prognóstico de um paciente acometido pela I/R-intestinal depende de um rápido diagnóstico e do tratamento preventivo do infarto intestinal (YASUHARA, 2005).

A isquemia intestinal apresenta um desafio no seu diagnóstico pelos clínicos devido à sua apresentação clínica ser muitas vezes inespecífica, além da dificuldade em reconhecer a condição em que se encontra o paciente antes de necrose intestinal ocorrer. A incidência de isquemia intestinal está aumentando e as taxas de mortalidade observadas nos ambientes hospitalares se mantiveram elevadas ao longo das últimas décadas, variando entre 60 a 80% (ACOSTA, 2010).

A oclusão aguda da artéria mesentérica pode decorrer de embolia, trombose, baixo fluxo sanguíneo, compressão extrínseca, vasoespasmos induzido por drogas vasoativas; por outro lado, a obstrução venosa pode ser causada, principalmente por trombose venosa, processos infecciosos e inflamatórios e alteração da coagulação (RIBEIRO; YOSHIDA, 2005). Ademais, a I/R-intestinal é uma consequência inevitável no transplante de intestino delgado (MANGUS et al., 2009).

Pacientes com histórico de insuficiência cardíaca congestiva, arritmias cardíacas, aterosclerose, hipovolemia ou hipotensão e sepse, bem como pacientes submetidos à cirurgia recente, trombose venosa profunda, embolia arterial apresentam maior risco de apresentarem isquemia intestinal (ACOSTA, 2010).

Como características clínicas comuns, a I/R-intestinal apresenta perfusão sanguínea do intestino inadequada, inflamação local e sistêmica e sequelas associadas à hipóxia (GRANGER et al., 1980).

Na década de 90, já se relatava a participação do sistema gastrointestinal no desenvolvimento de Insuficiência de Múltiplos Órgãos e Sistemas (IMOS) (MOORE, 1994). Desses estudos, adveio o conceito de que o bom funcionamento do sistema gastrointestinal poderia indicar bom prognóstico para pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI) (BIFFL; MOORE, 1996). Estudos indicam que a disfunção do trato gastrointestinal tem papel relevante em pacientes internados em

UTI. De fato, o distúrbio intestinal desses pacientes se associa a um maior tempo de internação e possivelmente a maior taxa de mortalidade (MYTHEN, 2005).

A circulação esplâncnica refere-se à vascularização que transporta o sangue de e para os principais órgãos abdominais, incluindo o fígado, baço, estômago, intestino grosso e delgado (LYNCH, 2005). Durante o repouso é possível observar que o intestino é um dos órgãos mais intensamente perfundidos pelo sangue. Vale lembrar que a região esplâncnica é particularmente sensível à redução de fluxo sanguíneo (ADAR et al., 1976; McNEILL et al., 1970), representando 20 a 40% do volume total de sangue. Aliás a região esplâncnica é o principal reservatório sanguíneo em casos emergenciais, como a hemorragia (LYNCH, 2005). Ainda, sabe-se que o choque circulatório exerce papel fundamental na patogênese da IMOS, e que o intestino é considerado um dos principais indutores da falência múltipla de órgãos. De interesse é notar que a lesão pulmonar aguda (LPA) é uma das primeiras manifestações clínicas detectadas da inflamação sistêmica.

Como já mencionado, a barreira intestinal é sensível à redução de fluxo sanguíneo e, portanto, vulnerável a lesão de choque. Essa vulnerabilidade está relacionada à prioridade de perfusão a outros órgãos, isto é, o fluxo sanguíneo é desviado do intestino para órgãos como cérebro, coração e rins, em resposta ao choque circulatório. Após o choque hemorrágico, ocorre vasoconstrição seletiva das arteríolas intestinais de influxo, mediada principalmente pelo sistema renina-angiotensina. Mesmo após a restauração da hemodinâmica central, há vasoconstrição persistente em todos os níveis da microvasculatura intestinal, devido ao efeito de múltiplos agentes como fatores derivados do endotélio e substâncias vasoativas (MOORE et al., 2010).

A resposta inflamatória desencadeada pelo processo isquêmico e de reperfusão no intestino é bastante complexa e os mecanismos pelos quais os eventos locais ocorridos no intestino causam prejuízo em órgãos distantes não estão totalmente esclarecidos. Sabe-se que o sistema linfático mesentérico representa elo importante entre a I/R-intestinal e disfunção em órgãos distantes (MOORE, 2010). Nesse contexto, admite-se que mediadores inflamatórios liberados durante a isquemia no intestino são carreados pela linfa até órgãos distantes pela linfa mesentérica, desencadeando eventos em órgãos distantes do evento isquêmico.

Na inflamação sistêmica induzida por I/R-intestinal, se observa a geração em quantidades apreciáveis, dos níveis de citocinas inflamatórias tais como o fator de

necrose tumoral (TNF)- α (ARRUDA et al., 2006; OKUSAWA et al., 1998), as interleucinas IL-1 β , IL-6 e IL-10 (GROTZ et al., 1999; NARITA et al., 2004; SOUZA et al., 2003), do óxido nítrico (NO) (KOKSOY et al., 2001; YAMAMOTO et al., 2001; ZHOU et al., 2003) e interferon- γ (INF- γ) (DEITCH et al., 2001). De fato, estudos conduzidos por nosso grupo também mostraram aumento das citocinas IL-1 β , IL-6 e IL-10 (BREITHAUPT-FALOPPA, 2009; BREITHAUPT-FALOPPA et al., 2011) e do NO (BREITHAUPT-FALOPPA et al., 2011; CAVRIANI et al., 2005; COELHO et al., 2007) após I/R-intestinal. Os efeitos dessas citocinas, de forma geral, estão relacionados ao aumento da expressão de moléculas de adesão, indução de necrose e apoptose celular, recrutamento e ativação de células inflamatórias (neutrófilos e eosinófilos), injúria microvascular e endotelial e aumento do extravasamento plasmático (CHOPRA et al., 2009).

As espécies reativas de oxigênio (EROS) também apresentam papel importante na fisiopatologia da I/R-intestinal (TASAKA et al., 2008; TEKE et al., 2007), e são relatadas como um dos principais fatores responsáveis pela lesão intestinal ocorrida após a reperfusão. Como na vigência da isquemia há diminuição do aporte de oxigênio para o tecido, ocorre a inibição da fosforilação oxidativa mitocondrial, queda de produção e estoque de adenosina trifosfato (ATP) e consequente geração de EROS (RIBEIRO; YOSHIDA, 2005). De fato, estudos demonstram que os neutrófilos são recrutados para os pulmões, tornam-se ativados e liberam mediadores tóxicos como as EROS, que por sua vez, oprimem os mecanismos anti-oxidantes endógenos, gerando dano celular oxidativo (GADEK; PACHT, 1996; WINDSOR et al., 1993).

A resolução do processo inflamatório é de grande importância para o organismo, porém, nossos conhecimentos acerca dos mecanismos endógenos pró-inflamatórios e anti-inflamatórios, que orquestram a resolução da resposta do hospedeiro ao estímulo inflamatório ainda são limitados. É razoável supor que mecanismos são adicionados durante a I/R-intestinal representando adaptação estereotipada, e que esses mecanismos componham a resolução da inflamação. Nesse contexto, sugere-se que o organismo deve lançar mão de mecanismos que possam regular a magnitude da inflamação local, pulmonar e sistêmica, para com isso, retornar a homeostasia.

1.3 Isquemia/Reperusão intestinal e mediadores inflamatórios

Como citado anteriormente, a magnitude da inflamação sistêmica durante o quadro de I/R-intestinal envolve a ação de diversos mediadores. Souza et al. (2003) demonstraram que o bloqueio da ação da IL-1 β , com o antagonista para receptor de IL-1 ou com soro anti-IL-1 β promove aumento da lesão tecidual e letalidade decorrente da I/R-intestinal, lançando dúvidas sobre o papel pró-inflamatório desta citocina. Uma possível explicação seria o papel da IL-1 β na indução da IL-10, que, por sua vez, exerceria ação anti-inflamatória modulando a lesão pós I/R-intestinal (SOUZA et al., 2003). Por outro lado, dados do nosso grupo mostraram que os níveis séricos de IL-1 β estão elevados em ratos submetidos à I/R-intestinal (CAVRIANI et al., 2007), e que a neutralização da IL-1 β circulante reduz a hiporreatividade brônquica induzida pela I/R-intestinal (COELHO et al., 2007). Vale lembrar que o sistema linfático constitui uma importante via de transporte de IL-1 β gerada pela I/R-intestinal e a inflamação pulmonar observada (CAVRIANI et al., 2007).

Ademais, estudos conduzidos por nosso grupo indicam que mecanismos endógenos regulam positivamente a geração de IL-6. Estes estudos sugerem que a IL-6 parece estar relacionada ao aumento da permeabilidade microvascular pulmonar. (BREITHAUPT-FALOPPA et al., 2009).

O padrão de síntese e liberação das citocinas inflamatórias envolve complexa rede de mediadores com efeitos anti-inflamatórios (por exemplo, IL-4 e IL-10). Como consequência, o controle interno da inflamação pode ser obtido por meio da redução da síntese ou dos efeitos dos mediadores inflamatórios.

Estudos recentes demonstram a existência de dois grupos de mediadores lipídicos (lipoxinas e prostaglandinas ciclopentenonas) (SERHAN et al., 2008). Neste contexto, estudos conduzidos por Pekaret et al. (2009), demonstraram que a lipoxina A4 (LXA4) e Anexina-1 (ANXA-1) previnem a inflamação local, remota e sistêmica de animais submetidos à I/R-intestinal, sendo esta ação dependente da indução da produção de IL-10.

Outros mediadores como o óxido nítrico (NO) (BREITHAUPT-FALOPPA et al., 2009; CAVRIANI et al., 2005), o fator ativador de plaquetas (PAF), prostanóides e leucotrienos, também participam do controle da inflamação local e sistêmica, interferindo, com o estado funcional dos leucócitos e no recrutamento e/ou ativação

de neutrófilos (BHATIA; MOOCHALA, 2004). Ainda, no âmbito da mediação pelo óxido nítrico, Ward e colaboradores (2000) sugeriram que mecanismos endógenos, reduzem a atividade da óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) e aumentam a atividade da óxido nítrico sintase induzível (iNOS), enzimas responsáveis pela síntese de NO, resultando em aumento da lesão microvascular intestinal e pulmonar.

Os eicosanóides e o PAF modulam as alterações locais e sistêmicas após a I/R-intestinal. De fato, um estudo demonstra que o desenvolvimento de lesão da mucosa intestinal após I/R correlaciona-se com a liberação de tromboxana A₂ (TXA₂), prostaglandina E₂ (PGE₂), leucotrieno B₄ (LTB₄) e leucotrienos peptídicos (LTC₄, LTD₄, e LTE₄) (MANGINO et al., 1997). Ainda, o bloqueio da síntese de prostanóides previne a lesão intestinal desencadeada pela I/R-intestinal (CAMPBELL; BLIKSLAGER, 2000). Turnage et al. (1995) detectaram quantidades apreciáveis de TXA₂ no pulmão isolado de animais submetidos a I/R-intestinal. Um estudo no início da década de 90 relacionou o bloqueio dos receptores do PAF à redução da liberação de tromboxana B₂ (TXB₂), prostaglandina I₂ e Prostaglandina F₂ α, sugerindo a interação do PAF com prostanóides em choque causado pela I/R-intestinal mesentérica (FILEP et al., 1991). Aliás, o PAF ao causar 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-intestinal (NAGASE et al., 1999; SOUZA et al., 2002).

Como citado anteriormente, o NO também exerce um papel importante no controle da inflamação local e sistêmica causada pela I/R-intestinal. Estudos conduzidos por nosso grupo revelaram que o bloqueio da síntese de NO eleva a taxa de mortalidade em animais submetidos a I/R-intestinal (CAVRIANI et al., 2004). Ainda, estudos posteriores demonstraram que o NO e TNF-α presentes na linfa modulam a inflamação pulmonar desencadeada pela I/R-intestinal e que o NO pulmonar medeia a hiporreatividade brônquica em modelo de I/R-intestinal (COELHO et al., 2007).

Anteriormente, Terada et al. (1996), descreveram o efeito protetor do NO em modelo de I/R-intestinal visto que o tratamento dos animais com inibidor de sua síntese (L-NAME) aumenta o influxo de neutrófilos para o pulmão.

Considerando o exposto admite-se que a I/R-intestinal é um problema clínico que se associa ao desenvolvimento de inflamação sistêmica, disfunção da

microcirculação pulmonar (XIAO et al., 1997) e lesão pulmonar aguda (LPA). Em condições mais graves a LPA pode evoluir para síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA).

1.4 Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA)

A primeira descrição da SDRA ocorreu na década de 1960, por Ashbaugh et al. (1967), no Centro Médico da Universidade de Colorado. A SDRA caracteriza-se pela infiltração de neutrófilos, aumento da permeabilidade vascular, danos da barreira do epitélio alveolar e comprometimento das trocas gasosas (LEWANDOWSKI, 2006; LUH et al., 2007) decorrente de intensa inflamação pulmonar, onde há hipoxemia grave (BERNARD et al., 1999).

Diversas condições clínicas e cirúrgicas podem acarretar o desenvolvimento de SDRA por duas vias patogênicas: lesão direta (pulmonar) que afeta diretamente o parênquima pulmonar e lesão indireta (extrapulmonar) que resulta resposta inflamatória sistêmica (BAEZ GARCIA; PELOSI; ROCCO, 2008). Dentre tais condições, podemos citar choque hemorrágico (PATI et al., 2011), sepse, trauma, pneumonia, aspiração gástrica (MATTHAY et al., 2012) e I/R-intestinal (HE et al., 2008).

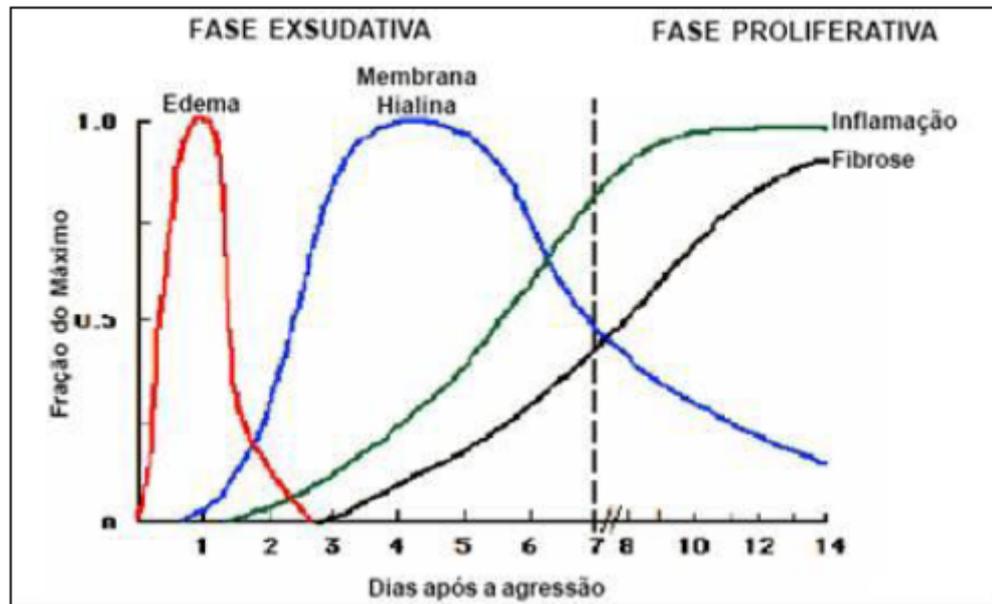
É importante ressaltar que apesar dos avanços significativos no manejo ventilatório de pacientes com LPA/SDRA, terapias farmacológicas eficazes são ainda inexistentes (JACOBSON, 2009).

Segundo Pierrakos et al. (2011) os dados referentes à evolução da mortalidade da SDRA são conflitantes, pois distintos estudos de meta-análise apontam resultados diferentes. Em um estudo de meta análise realizada por Phua et al. (2009), não foi observada redução da mortalidade entre os anos de 1994 a 2006. Em contrapartida, outra meta-análise apresentou dados de redução da mortalidade (ZABON et al., 2008). Porém, Pierrakos et al. (2011) chegaram à conclusão de que a mortalidade na SDRA permanece elevada (41-46%), sendo os pacientes idosos, os de maior risco.

A SDRA apresenta uma fase inicial denominada exsudativa, onde se observa liberação de amplo espectro de mediadores, exsudação, edema intersticial e presença de membrana hialina. Além desta, observa-se a fase proliferativa, na qual ocorre infiltração de miofibroblastos e deposição de colágeno. Nesta fase, a despeito

do edema intersticial estar resolvido, há proliferação de pneumócitos tipo II. Por fim, em pacientes com doença prolongada observa-se prejuízo da arquitetura pulmonar, fibrose difusa e formação de cisto (Figura 1) (GALHARDO; MARTINEZ, 2003)

Figura 1 – Perfil temporal do curso da SDRA



Fonte: Galhardo e Martinez (2003).

A I/R-intestinal causa LPA que apresenta como característica um intenso infiltrado de neutrófilos (CAVRIANNI et al., 2004), aumento da permeabilidade vascular, além de desencadear um processo inflamatório sistêmico no qual se detecta a presença de mediadores inflamatórios no soro (CAVRIANI et al., 2007; NARITA et al., 2004). Nos casos clínicos graves de LPA, é possível que o paciente possa evoluir para o quadro de SDRA e IMOS (BHATIA et al., 2004; PUNEET et al., 2005).

As células recrutadas para o pulmão liberam amplo espectro de mediadores inflamatórios e de enzimas, desencadeando a inflamação pulmonar (WHEELER et al., 1998; WIN, 2001). Apesar dos mecanismos determinantes deste tipo de inflamação pulmonar ainda não estarem totalmente elucidados, grande variedade de citocinas pró e anti-inflamatórias são detectadas no fluído e no sangue de pacientes que desenvolvem SDRA (LESUR et al., 1999). Ademais, no lavado broncoalveolar (LBA) de pacientes portadores de SDRA são encontradas concentrações elevadas

de substratos pró-oxidantes como EROS (ZHANG et al., 2000) enquanto mecanismos antioxidantes encontram-se reduzidos (WARE, 2006).

Moore et al. (1994) mostraram que a I/R-intestinal, causa inflamação pulmonar, ativação intestinal de fosfolipase A₂ e recrutamento intestinal de neutrófilos. Ainda, estes autores sugerem que o intestino é gerador de mediadores inflamatórios, que ao serem transportados até o pulmão, modulam a LPA.

Um estudo demonstrou que a lesão microvascular pulmonar decorrente da I/R-intestinal era reduzida quando o intestino era isolado (acondicionado em tubos de borracha) do peritônio parietal. Ainda, este estudo demonstrou redução plasmática dos níveis de TNF, IL-1 e IL-8 e paralelamente aumento dessas citocinas no fluido intestinal extravasado (ascite) coletado do tubo de borracha (NARITA et al., 2004).

Deitch et al. (2001), demonstraram que o sistema linfático mesentérico tem um papel relevante no desenvolvimento de disfunção pulmonar e inflamação sistêmica ao carrear mediadores inflamatórios derivados do trato gastrointestinal. Estudos anteriores demonstraram em modelo de choque hemorrágico, onde se observa isquemia intestinal, que a lesão pulmonar depende de fatores humorais contidos na linfa mesentérica intestinal (MAGNOTTI et al., 1998). De fato, o sistema linfático é uma via de coleta e de transporte de fluídos, proteínas do espaço intersticial, lipídeos, células do sistema imune, antígenos e enzimas, que possibilita o retorno do material coletado à circulação sistêmica (VON DERWEID; MUTHUCHAMY, 2010). A linfa mesentérica é transportada através do ducto torácico até a veia subclávia atingindo o pulmão (FANOUS et al., 2007) e contribui, assim, para a lesão pulmonar observada após a I/R-intestinal. O material drenado é potencial fonte de substâncias agressoras ao organismo. Assim, 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).

A lesão pulmonar causada pela I/R-intestinal envolve o sequestro de neutrófilos, aumento da permeabilidade microvascular pulmonar (CAVRIANI et al., 2004) e ativação das células endoteliais (BIFFL; MOORE, 1996). Estudos do nosso laboratório revelam importante participação da linfa nas repercussões pulmonares decorrentes da I/R-intestinal. De fato, a obstrução do ducto linfático em animais reperfundidos por 2 h, reduz não só o recrutamento de neutrófilos pulmonares, como

também o aumento de permeabilidade vascular (CAVRIANI *et al.*, 2005) e da reatividade brônquica (COELHO *et al.*, 2007). Além disso, a linfa desses animais contém níveis elevados de IL-1 β e IL-10 (CAVRIANI *et al.*, 2007).

Os estudos conduzidos por nosso grupo revelaram que há aumento dos níveis das citocinas IL-1 β , IL-6, IL-10 e TNF- α após o processo de I/R-intestinal, e que o transporte desses mediadores inflamatórios para o pulmão é parcialmente dependente da integridade do fluxo linfático (BREITHAUPT-FALOPPA *et al.*, 2009; CAVRIANI *et al.*, 2005; CAVRIANI *et al.*, 2007)

Vale lembrar que em condições onde o ducto torácico superior encontra-se intacto, ocorre elevação dos níveis séricos de citocinas (TNF- α , IL-1 β e IL-10) e que quando há obstrução do fluxo linfático há significativa redução das concentrações dessas citocinas (CAVRIANI *et al.*, 2005; CAVRIANI *et al.*, 2007). Este fato nos leva a concluir que a linfa tem um papel importante no transporte de mediadores inflamatórios e na indução de inflamação sistêmica.

Ainda, estudos conduzidos em animais com fluxo do ducto linfático obstruído e submetidos a diferentes tempos de reperfusão intestinal, revelaram que as alterações pulmonares e intestinais são dependentes do tempo de exposição do organismo aos mediadores gerados durante a I/R-intestinal. De fato os mediadores inflamatórios se encontraram aumentados após 2 e 120 h e diminuídos após 24 e 72 h de reperfusão intestinal (VITORETTI, 2010). Esses dados nos levam a sugerir que as alterações ocorridas no pulmão, decorridas da I/R-intestinal são dependentes do tempo de exposição à reperfusão. Além disso, os dados obtidos por Vitoretti (2010) revelam que os efeitos tardios da I/R-intestinal no pulmão são caracterizados pela presença de neutrófilos e aumento do extravasamento proteico e que, no intestino, ocorre aumento da permeabilidade vascular. Os estudos de Vitoretti (2010) revelam também que a I/R-intestinal promove alterações no endotélio pulmonar, modulando a expressão de moléculas relacionadas com a adesão e migração de leucócitos para o pulmão e com a manutenção da integridade endotelial.

Ademais, Vitoretti (2010) sugeriu que a presença de IL-1 β , IL-6, VEGF (fator de crescimento vascular endotelial) oscilam ao longo do tempo de reperfusão. Ainda, que os mediadores inflamatórios, gerados no intestino, ao serem carregados até o pulmão, produzem ondas adicionais de mediadores (IL-1 β , IL-6, VEGF, LTB₄ e IL-10). Estes mediadores podem se associar à inflamação pulmonar tardia observada 120 h após o início da reperfusão intestinal.

Uma hipótese levantada nos estudos conduzidos por Vitoretti (2010) é de que as repercussões tardias da I/R-intestinal podem ser causadas devido às falhas no mecanismo de controle endógeno da resposta inflamatória. De fato, nesse período houve a redução de IL-10 e aumento dos níveis de IL-1 β e de VEGF no explante pulmonar.

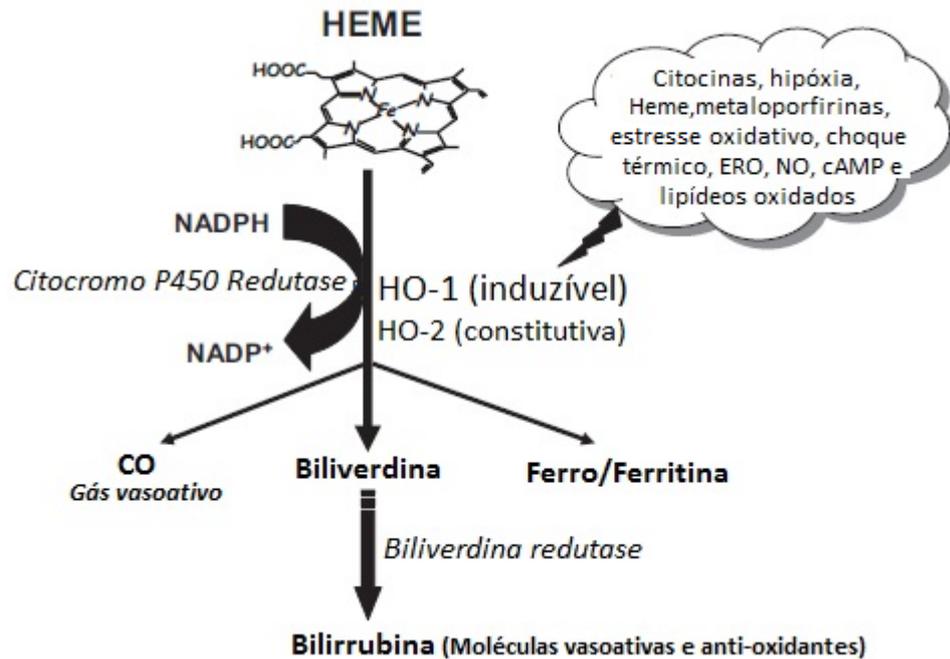
Tomados em contexto, os dados apresentados permitem indicar que a magnitude das repercussões pulmonares e sistêmicas da I/R-intestinal parece ser controlada por fatores gerados no intestino, os quais podem ser transportados sistemicamente. Assim, é razoável inferir que mecanismos endógenos possam ser chamados a exercer importante papel no controle da inflamação pulmonar após eventos isquêmicos intestinais.

1.5 Heme Oxigenase

A heme oxigenase (HO) é uma enzima identificada na década de 1960 (TENHUNEN et al., 1968, 1969), capaz de manter a homeostasia celular, devido à capacidade de degradar o grupo heme das hemoproteínas, afetando assim os níveis das hemoproteínas (SHIBAHARA, 2003). Atualmente três isoformas desta enzima são conhecidas: heme oxigenase-1 (HO-1), que é a forma induzível da enzima, denominada *heat shock protein-32* (HsP-32); heme oxigenase-2 (HO-2), que expressa constitutivamente em diversos tipos de células, incluindo as endoteliais e a heme oxigenase-3 (HO-3) (McCOUBREY et al., 1997), que é altamente semelhante a HO-2, e que, no entanto, diversos estudos tem demonstrado que essa isoforma não se encontra presente em camundongos e humanos (SCAPAGNINI et al., 2002; ZHUANG et al., 2003).

Entre as três isoformas, somente a HO-1 e HO-2 possuem a capacidade de atuar como enzimas catabolizadoras sobre o grupo heme, transformando-o em três produtos: monóxido de carbono (CO), biliverdina, que é rapidamente convertida em bilirrubina por meio da ação da biliverdina redutase e ferro livre (que promove a indução de ferritina, uma proteína ligadora do ferro) (RYTER et al., 2006) conforme demonstrado na figura 2 abaixo.

Figura 2 – Subprodutos do catabolismo do grupo heme



Representação esquemática de degradação do grupo Heme. HO-1/HO-2 degrada o grupo heme, que é oxidativamente clivado, produzindo quantidades equimolares de CO, biliverdina e ferro. A biliverdina é imediatamente convertida em bilirrubina por meio da ação da biliverdina redutase e o ferro é imediatamente sequestrado e associado ao aumento dos níveis de ferritina.

Fonte: Modificado de Abraham e Kappas, 2008.

A HO-1 é rapidamente induzida por radiação ultravioleta, exposição a peróxido de hidrogênio, metais pesados, citocinas tais como IL-10, IL-6, TNF- α , pelo lipopolissacarídeo (LPS) e eventos estressores, tais como hipertermia, doença de Alzheimer, isquemia global e transitória e hemorragia subaracnóide (KEYSE e TYRREL, 1989; VOGT et al., 1995).

A primeira e principal reação da HO-1 é a catálise do grupo heme *b* (Ferroprotoporfirina-IX), que é convertido em biliverdina-IX α (único isômero da biliverdina produzida por esta via) (WILKS, 2002). O monóxido de carbono e o ferro são co-produtos no processo de formação de biliverdina (RYTER et al., 2006).

O monóxido de carbono, ferro e biliverdina exercem efeitos protetores, tais como antiapoptóticas, anti-inflamatórias, antiproliferativas e antitrombóticas. Já em condições de elevadas concentrações desses produtos, ocorre um efeito prejudicial (VACHARARAJANI et al., 2000). Tem sido sugerido que a indução e manutenção da HO-1 são peças-chaves na proteção da lesão gerada em quadros de I/R-intestinal (ATTUWAYBI et al., 2003; NAKAO et al., 2009).

1.6 Heme Oxigenase, Isquemia e Reperfusão e SDRA

Como citado anteriormente, a HO-1 faz parte da família das proteínas de choque térmico (*heat shock protein, HSP32*) (TANAKA et al., 2003), e sabemos que essas proteínas apresentam um papel regulador na inflamação gerada pela I/R-intestinal (ATTUWAYBI et al., 2003; NAKAO et al., 2009). Além disso, a expressão da HO-1 é desencadeada como resultado de diversos estímulos de estresse que estão relacionados à fisiopatologia da inflamação observada na isquemia e reperfusão como hipóxia, EROS e NO (MOTTERLINI et al., 2000; TANAKA et al., 2003; ZAMORA et al., 2002). Nesse sentido, sugere-se que a heme oxigenase desempenhe um papel importante e medie a inflamação pulmonar desencadeada pela I/R-intestinal.

Na década de 90, um estudo demonstrou que os níveis de RNAm (ácido ribonucléico mensageiro) da HO-1 em cérebros de ratos eram indetectáveis. Todavia, foram detectados após insulto isquêmico no prosencéfalo, atingindo um pico após 12 h de reperfusão (TAKEDA et al., 1994). Outro estudo demonstrou que o pré-condicionamento isquêmico, uma medida cirúrgica que consiste no emprego de ciclos curtos de isquemia sucedidos por reperfusão, prévios a uma isquemia sustentada, protege o intestino da lesão após reperfusão, e que essa proteção se relaciona com maior atividade da HO-1 (MALLICK et al., 2010).

Kim et al. (2011) demonstraram que a regulação positiva da HO-1 em ratos previne a peroxidação lipídica gerada pela I/R hepática. Além disso, na I/R hepática demonstrou-se o papel protetor da técnica cirúrgica de pós-condicionamento e que essa proteção estava vinculada a maiores taxas intra-hepáticos de HO-1 (ZENG et al., 2011). No mesmo contexto, Feitoza et al. (2007) demonstraram em modelo de I/R renal que a função renal foi melhorada com a maior expressão da HO-1.

Park (2009), ao avaliar a ferritina e a HO-1 como biomarcadores de lesão presentes no soro após I/R-intestinal, descreveu que os níveis séricos de ferritina e HO-1 elevaram-se progressivamente durante as 3 h de reperfusão em animais submetidos a I/R-intestinal. No mesmo contexto, o uso de solução salina hipertônica tem sido relatado como forma de modular a resposta inflamatória ao choque. Em um estudo realizado por Attuwayby et al. (2004a), em modelo de I/R-intestinal, foi demonstrado que a proteção relacionada ao uso da solução salina hipertônica era em parte promovida, pela indução da HO-1. O mesmo grupo, utilizando ratos como

modelo experimental demonstrou que a indução prévia da HO-1, utilizando Hemin (fármaco indutor da expressão da HO-1) em uma dose de 50 $\mu\text{mol/kg}$, protege o intestino contra as lesões geradas pela I/R-intestinal, resultando prevenção de lesão da mucosa intestinal e redução do aumento da atividade da mieloperoxidase (MPO) e melhora do trânsito intestinal (ATTUWAYBY et al., 2004b). No mesmo contexto, Wasserberg et al. (2006), demonstraram que a indução da HO-1 previamente à I/R-intestinal, reduz significativamente a lesão do tecido intestinal.

Em um estudo de análise retrospectiva, foi demonstrado que a expressão proteica da HO-1 encontra-se elevada em pulmões de pacientes portadores de SDRA (MUMBY et al., 2004). Sheu et al. (2009) em um estudo de controle de caso aninhado demonstraram que maiores níveis séricos de HO-1 se relaciona a menor risco de pacientes desenvolverem SDRA. No mesmo estudo, foi demonstrado que a variação genética do gene promotor da HO-1 está relacionada com um maior ou menor risco de desenvolvimento de SDRA.

Como descrito anteriormente, a I/R-intestinal determina aumento dos níveis de IL-1 β , IL-6 e TNF- α que, uma vez transportados pelo ducto linfático torácico até os pulmões, participam da inflamação pulmonar e induzem a geração adicional de mediadores inflamatórios. Desse evento pode haver exacerbação da inflamação sistêmica e potencialmente falência múltipla dos órgãos e sistemas.

À luz dessas evidências, considerando o papel citoprotetor da HO-1 e que diversos são os relatos da proteção exercida pela HO-1 em modelos de isquemia e reperfusão, a questão que se levanta é se o controle interno da lesão pulmonar decorrente de eventos isquêmicos intestinais poderia ter a participação da HO-1.

1.7 Hipótese

Tendo em vista a ação protetora da HO-1 no processo inflamatório, pretende-se estabelecer a hipótese de que a HO-1 seja alvo das ações dos mediadores e que mecanismos subjacentes ao processo de inflamação pulmonar possam ser dependentes da maior ou menor expressão pulmonar de HO-1.

1.8 Objetivos

- Investigar a expressão da HO-1 no pulmão após a indução de I/R-intestinal; Estabelecer correlação entre a geração de HO-1 e controle da inflamação pulmonar após a I/R-intestinal;
- investigar os efeitos da indução da expressão da HO-1 sobre os mediadores inflamatórios (IL-1 β , IL-10 e VEGF) gerados no pulmão após I/R-intestinal;
- avaliar os efeitos da indução da expressão da HO-1 nos níveis de mediadores inflamatórios (IL-1 β , IL-6, IL-10 e VEGF) presentes na linfa após I/R-intestinal;
- analisar o efeito da indução da expressão da HO-1 na expressão de enzimas relacionadas ao processo inflamatório (SOD-1, SOD-2, Catalase, iNOS e eNOS).

5 CONCLUSÕES

1. O controle da resposta inflamatória pulmonar causada pela I/R-intestinal envolve mecanismos acionados pela indução exógena da HO-1;
2. a HO-1 regula o balanço entre a geração de citocinas anti-inflamatórias e pró-inflamatórias no pulmão e no intestino;
3. a HO-1 medeia a expressão de enzimas como SOD-1, SOD-2 e iNOS no tecido pulmonar;
4. a HO-1 pode ser importante alvo terapêutico em eventos isquêmicos intestinais;

Tomados em conjunto, conclui-se que a hipótese de que:

- a. a HO-1 seja alvo das ações dos mediadores não foi confirmada no período de 2 horas de reperfusão;
- b. mecanismos subjacentes ao processo da inflamação pulmonar são dependentes da expressão da HO-1, porém quando induzida de maneira exógena.

REFERÊNCIAS*

- ABRAHAM, N. G.; FRIEDLAND, M. L.; LEVERE, R. D. Heme metabolism in hepatic and erythroid cells, in progress in hematology. New York: **Alphamed Press**, 04 jun. 2008. Disponível em: <<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/122439721/PDFSTART>>. Acesso em: 07 ago. 2009.
- ABRAHAM, N. G. Molecular regulation-biological role of heme in hepatopoiesis. **Blood Rev.**, v. 5, n. 1, p. 19-28, 1991.
- ABRAHAM, N. G.; KAPPAS, A. Pharmacological and Clinical Aspects of heme Oxygenase. **Pharmacological Reviews**, v. 60, p. 79-127, 2008.
- ACOSTA, S. Epidemiology of mesenteric vascular disease: clinical implications. **Semin. Vasc. Surg.**, v. 23, p. 4-8, 2010.
- ADAR, R.; FRANKLIN A.; SPARK, R. F.; ROSOFF, C. B.; SALZMAN, E. W. Effect of dehydration and cardiac tamponade on superior mesenteric artery flow: role of vasoactive substances. **Surgery**, v. 79, n. 5, p. 534-543, 1976.
- ANGERMAYR, B.; MEJIAS, M.; GRACIA-SANCHO, J.; GARCIA-PAGAN, J. C.; BOSCH, J.; FERNANDEZ, M. Heme oxygenase attenuates oxidative stress and inflammation, and increases VEGF expression in portal hypertensive rats. **J. Hepatol.**, v. 44, p. 1033-1039, 2006.
- ARRUDA, M. J.; POGGETTI, R. S.; FONTES, B.; YOUNES, R. N.; SOUZA, A. L. Jr.; BIROLINI, D. Intestinal ischemia/reperfusion induces bronchial hyperreactivity and increases serum TNF-alpha in rats. **Clinics (São Paulo)**, v. 61, n. 1, p. 21-28, 2006.
- ASHBAUGH, D. G.; BIGELOW, D. B.; PETTY, T. L.; LEVINE, B. E. Acute respiratory distress in adults. **Lancet**, v. 2, n. 7511, p. 319-323, 1967
- ATTUWAYBI, B. O.; HASSOUN, H. T.; ZOU, L.; KOZAR, R. A.; KONE, B. C.; WEISBRODT, N. W.; MOORE, F. A. Hypothermia protects against gut ischemia reperfusion-induced impaired intestinal transit by inducing heme oxygenase-1. **J. Surg. Res.**, v. 115, p. 48-55, 2003
- ATTUWAYBI, B.; KOSAR, R. A.; GATES, K. S.; MOORE-OLUFEMI, S.; SATO, N. WEISBRODT, N. W.; MOORE, F. A. Hypertonic saline prevents inflammation, injury, and impaired intestinal transit after gut ischemia/reperfusion by inducing hemeoxygenase 1 enzyme. **J. Trauma**, v. 56, n. 4, p. 794-858; discussion 758-9, 2004a.
- ATTUWAYBI, B. O.; KOZAR, R. A.; MOORE-OLUFEMI, S. D.; SATO, N.; HASSOUN, H. T.; WEISBRODT, N. W.; MOORE, F. A. Heme oxygenase-1 induction by Hemin protects against gut ischemia/reperfusion injury. **J. Surg. Res.**, v. 118, p. 53-7, 2004b.

* De acordo com:

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

BAEZ GARCIA, C. S. N.; PELOSI, P.; ROCCO, P. R. M. Síndrome do desconforto respiratório agudo pulmonar e extrapulmonar: existem diferenças? **Rev. Bras. Ter. Intensiva**, v. 20, n. 2, 2008.

BALAKUMAR, P.; PATELIYA, B.; SINGH, G. H.; SINGH, M. Pathophysiology of Ischemia/Reperfusion-induced Myocardial Injury: What We Have Learned from Preconditioning and Postconditioning? **Rania Journal of Pharmacology & Therapeutics**, v. 7, n. 1, p. 115-122, 2008.

BARAÑANO, D. E.; RAO, M.; FERRIS, C. D.; SNYDER, S. H. Biliverdin reductase: a major physiologic cytoprotectant. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, n. 99, p. 16093-16098, 2002.

BARNES, P. J. Molecular basis for corticosteroid action in asthma. **Chem. Immunol.**, v. 78, p. 72-80, 2000.

BERNARD, G. R. Research in sepsis and acute respiratory distress syndrome: are we changing course? **Crit. care Med.**, v. 27, n. 2, p. 434-436, 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.

BHATIA, M.; MOOCHHALA, S. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. **J. Pathol.**, v. 202, n. 2, p. 145-56, 2004.

BHATIA, M. Novel therapeutic targets for acute pancreatitis and associated multiple organ dysfunction syndrome. **Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy**, v. 1, p. 343-351, 2002.

BIFFL, W. L.; MOORE, E. E. Splanchnic ischaemia/reperfusion and multiple organ failure. **Br. J. Anaesth.**, v. 77, n. 1, p. 59-70, 1996.

BORJESSON, A.; NORLINA, A.; WANG, X.; ANDERSSON, R.; FOLKESSON, H. G. TNF-alfa stimulate alveolar liquid clearance during intestinal ischemia-reperfusion in rats. **Am. J. Pshysiol. Lung Cell. Mol. Physiol.**, v. 278, p. L3-L12, 2000.

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.

BRANDT, L. J.; BOLEY, S. J. AGA technical review on intestinal ischemia. **American Gastrointestinal Association Gastroenterology**, v. 118, p. 954-968, 2000.

BREIPHAUPT-FALOPPA, A. C.; VITORETTI, L. B.; COELHO, F. R.; DOS SANTOS FRANCO, A. L.; DOMINGOS, H. V.; SUDO-HAYASHI, L. S.; OLIVEIRA-FILHO R. M.; TAVARES DE LIMA, W. Nitric oxide mediates lung vascular permeability and lymph-borne IL-6 after an intestinal ischemic insult. **Shock**, v. 32, n. 1, p. 55-61, 2009.

BREITHAUPT-FALOPPA, A. C.; VITORETTI, L. B.; CAVRIANI, G.; LINO-DOS-SANTOS-FRANCO, A.; SUDO-HAYASHI, L. S.; OLIVEIRA-FILHO, R. M.; VARGAFTIG, B. B.; TAVARES-DE-LIMA, W. Intestinal lymph-borne factors induce lung release of inflammatory mediators and expression of adhesion molecules after an intestinal ischemic insult. **J. Surg. Res.**, 2011. Epub ahead of print.

CAMARA, N. O. A role for HO-1 in renal function impairment in animals subjected to ischemic and reperfusion injury and treated with immunosuppressive drugs. **Transplant. Proc.**, v. 39, p. 424-426, 2007.

CAMARA, N. O.; SOARES, M. P. Heme oxygenase 1 (HO-1), a protective gene that prevents chronic graft dysfunction. **Free Radic. Biol. Med.**, v. 38, n. 4, p. 426-435, 2005

CAMPBELL, N. B.; BLIKSLAGER, A. T. The role of cyclooxygenase inhibitors in repair of ischaemic-injured jejunal mucosa in the horse. **Equine Vet. J.**, n. 32, p. 59-64, 2000.

CARDEN, D. L.; GRANGER, D. N. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. **J. Pathol.**, v. 190, p. 255-266, 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, p. 2529-2534, 1993.

CARDEN, D. L.; XIAO, F.; MOAK, C.; WILLIS, B.H.; ROBINSON-JACKSON, S.; ALEXANDER, S. Neutrophil elastase promotes lung microvascular injury and proteolysis of endothelial cadherins. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physio.**, v. 275, p. 385-392, 1998.

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.**, v. 212, n. 6, p. 694-700, 1990.

CAVRIANI, G. **Avaliação do envolvimento do sistema linfático na inflamação pulmonar causada pela isquemia e reperfusão intestinal.** 2007. 152 f. Tese (Doutorado em Farmacologia) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 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**, v. 23, n. 4, p. 330-336, 2005.

- CAVRIANI, G.; OLIVEIRA-FILHO, R. M.; ARYENE, G. T.; SILVA, Z. L.; DOMINGOS, H. V.; ARRUDA, M. J. C.; JANCAR, S.; TAVARES DE LIMA, W. Lung microvascular permeability and neutrophil recruitment are differently regulated by nitric oxide in a rat model of intestinal ischemia-reperfusion. **European Journal of Pharmacology**, 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.
- CHABOT, F.; MITCHELL, J. M.; EVANT, T. W. Reactive oxygen species in acute lung injury. **Eur. Respir. J.** v. 11, n. 3, p. 745-757, 1998.
- CHELIKANI, P.; FITA, I.; LOEWEN, P. C. Diversity of structures and properties among catalases. **Cell. Mol. Life. Sci.**, v. 61, p. 192-208, 2004.
- CHEN, C.; ZHANG, F.; XIA, Z. Y.; LIN, H.; MO, A. S. Protective effects of pretreatment with Radix Paeoniae Rubra on acute lung injury induced by intestinal ischemia/reperfusion in rats. **Chin. J. Traumatol.**, v. 11, n. 1, p. 37-41, 2008.
- CHEN, C. F.; LEU, F. J.; CHEN, H. J.; WANG, D.; CHOU, S. J. Ischemia/Reperfusion-Induced low reactivity of the rat superior mesenteric vascular bed is associated with expression of nitric oxide synthases. **Transplant. Proc.**, v. 38, n. 7, p. 2216-2220, 2006.
- CHOLLET-MARTIN, S.; JOURDAIN, B.; GIBERT, C.; ELBIM, C.; CHASTRE, J.; GOUGEROT-POCIDALO, M. A. Interactions between neutrophils and cytokines in blood and alveolar spaces during ARDS. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 154, p. 594-601, 1996.
- CHOPRA, M.; REUBEN, J. S.; SHARMA, A. C. Acute lung injury: apoptosis and signaling mechanisms. **Exp. Biol. Med.** (Maywood), v. 234, p. 361-371, 2009.
- CLAVIJO, L. C.; CARTER, M. B.; MATHESON, P. J.; WILSON, M. A.; WEAD, W. B.; GARRISON, R. N. PAF increases vascular permeability without increasing pulmonary arterial pressure in the rat. **J. Appl. Physiol.**, v. 90, p. 261-268, 2001.
- 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 i/r in rats. **Shock**, v. 28, n. 6, p. 694-699, 2007.
- CONNELLY, K. G.; MOSS, M.; PARSONS, P. E.; MOORE, E. E.; MOORE, F. A.; GICLAS, P. C.; SELIGMAN, P. A.; REPINE, J. E. Serum ferritin as a predictor of the acute respiratory distress syndrome. **Am J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 155, p. 21-25, 1997.
- CUZZOCREA, S.; CHATTERJEE, P. K.; MAZZON, E.; DUGO, L.; DE SARRO, A.; VAN DE LOO, F. A.; CAPUTI, A. P.; THIEMERMANN, C. Role of induced nitric oxide in the initiation of the inflammatory response after postischemic injury. **Shock**, v. 18, p. 169-176, 2002.

DEITCH, E. A.; ADAMS, C.; LU, Q.; XU, D. Z. A time course study of the protective effect of mesenteric lymph duct ligation on hemorrhagic shock-induced pulmonary injury and the toxic effects of lymph from shocked rats on endothelial cell monolayer permeability. **Surgery**, v. 129, n. 1, p. 39-47, 2001.

DEITCH, E. A.; XU, D.; 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**, v. 1, p. 141–145, 1994.

DEITCH, E. A.; ADAMS, C.; LU, Q.; XU, D. Z. A time course study of the protective effect of mesenteric lymph duct ligation on hemorrhagic shock-induced pulmonary injury and the toxic effects of lymph from shocked rats on endothelial cell monolayer permeability. **Surgery**, v. 129, n. 1, p. 39-47, 2001.

DULAK, J.; JÓZKOWICZ, A. Carbon monoxide – a “new” gaseous modulator of gene expression. **Acta Biochim. Pol.**, Warszawa, n. 50, p. 31-47, 2003.

DVORAK, H. F.; BROWN, L. F.; DETMAR, M. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor, microvascular hyperpermeability, and angiogenesis. **Am. J. Pathol.**, v. 146, p. 1029–1039, 1995.

FALOPPA, A. C. B.; VITORETTI, L. B.; COELHO, F. R.; FRANCO, A. L. S.; DOMINGOS H. V.; SUDO-HAYASHI, L. S.; OLIVEIRA-FILHO, R. M.; TAVARES DE LIMA, W. Nitric oxide mediates lung vascular permeability and lymph-borne IL-6 after an intestinal ischemic insult. **Shock**, v. 32, n. 1, p. 55-61, 2009.

FANOUS, M. Y.; PHILLIPS, A. J.; WINDSOR, J. A. Mesenteric lymph: the bridge to future management of critical illness. **JOP**, v. 9, n. 4, p. 374-399, 2007.

FEINMAN, R.; DEITCH, E. A.; WALKINS, C. HIF-1 mediates pathogenic inflammatory responses to intestinal ischemia-reperfusion injury. **Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.**, v. 299, n. 4, p. G833-G843, 2010.

FEITOZA, C. Q.; CAMARA, N. O.; PINHEIRO, H. S.; GONCALVES, G. M.; CENEDEZE, M. A.; PACHECO-SILVA, A.; SANTOS, O. F. Cyclooxygenase 1 and/or 2 blockade ameliorates the renal tissue damage triggered by ischemia and reperfusion injury. **Int. Immunopharmacol.**, v. 5, p. 79-84, 2005.

FEITOZA, C. Q.; GONCALVES, G. M.; BERTOCCHI, A. P.; WANG, P. W.; DAMIAO, M. J.; CENEDEZE, M. A.; TEIXEIRA, V. P.; DOS REIS, M. A.; PACHECO-SILVA, A.; AND FILEP, J.; BRAQUET, P.; MOZES, T. Significance of platelet-activating factor in mesenteric ischemia-reperfusion. **Lipids**, v. 26, n. 12, p. 1336-1339, 1991.

FEITOZA, C. Q.; GONÇALVES, G. M.; BERTOCCHI, A. P.; WANG, P. W.; DAMIÃO, M. J.; CENEDEZE, M. A.; TEIXEIRA, V. P.; DOS REIS, M. A.; PACHECO-SILVA, A.; CÂMARA, N. O. A role for HO-1 in renal function impairment in animals subjected to ischemic and reperfusion injury and treated with immunosuppressive drugs. **Transplant. Proc.**, v. 39, n. 2, p. 424-426, 2007.

FILEP, J. G.; BRAQUET, P.; MÓZES, T. Interaction between platelet-activating factor and prostanoids during mesenteric ischemia-reperfusion-induced shock in the anesthetized dog. **Circ. Shock**, v. 35, n. 1, 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.

FRANKEL, D.; MEHINDATE, K.; SCHIPPER, H. M. Role of heme oxygenase-1 in the regulation of manganese superoxide dismutase gene expression in oxidatively-challenged astroglia. **J. Cell Physiol.**, v. 185, p. 80–86, 2000.

FUNG, Y. L.; SILLIMAN, C. C. The role of neutrophils in the pathogenesis of transfusion-related acute lung injury. **Transfus. Med. Rev.** v. 24, n. 4, p. 266-283, 2009.

GADEK, J. E.; PACTH, E. R. The interdependence of lung antioxidants and antiprotease defense in ARDS. **Chest.**, v. 110, n. 6, p. 273S-277S, 1996.

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.**, v. 29, p. 370-376, 1999.

GALHARDO, F. P. L.; MARTINEZ, J. A. B. Síndrome do desconforto respiratório agudo. **Medicina, Ribeirão Preto**, v. 36, p. 248-256, 2003.

GANDÍA MARTÍNEZ, F.; DUQUE MEDINA, J. L.; ANDALUZ OJEDA, D.; IÑIGO MARTÍNEZ, G. Postoperative acute respiratory distress syndrome after lung resection. **Arch. Bronconeumol.**, v. 43, p. 623-627, 2007.

GONCALVES, G. M.; CENEDEZE, M. A.; FEITOZA, C. Q.; WANG, P. M.; BERTOCCHI, A. P.; DAMIAO, M. J.; PINHEIRO, H. S.; ANTUNES TEIXEIRA, V. P.; DOS REIS, M. A.; PACHECO-SILVA, A.; AND CAMARA, N. O. The role of hemeoxygenase 1 in rapamycin-induced renal dysfunction after ischemia and reperfusion injury. **Kidney Int.**, v. 70, p. 1742-1749, 2006.

GRANGER, D. N.; KORTHUIS, R. J. Physiologic mechanisms of postischemic tissue injury. **Annu. Rev. Physiol.**, v. 57, p. 311-332, 1995.

GRANGER, D. N.; RICHARDSON, P. D.; KVIETYS, P. R.; MORTILLARO, N. A. Intestinal blood flow. **Gastroenterology**, v. 78, p. 837-863, 1980.

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.

GROENEVELD, A. B.; RAIJMAKERS, P. G.; RAUWERDA, J. A.; HACK, C. E. The inflammatory response to vascular surgery-associates ischaemia and reperfusion in man. **Cytokine**, v. 7, n. 7, p. 746-752, 1997.

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.**, v. 229, p. 478-486, 1999.

HAEGENS, A.; VEERNOY, J. H. J.; HEERINGA, B. T.; BOSSMAN, B. T.; WOUTERS, E. F. M. Myeloperoxidase modulates lung epithelial responses to pro-inflammatory agents. **European respiratory journal.**, v. 31, n. 2, p. 252-260, 2008.

HALLDORSSON, A. O.; KRONON, M. T.; ALLEN, B. S.; RAHMAN, S.; WANG, T. Lowering reperfusion pressure reduces the injury after pulmonary ischemia. **Ann. Thorac. Surg.**, v. 69, n. 1, p. 198-203, 2000.

HARWARD, T. R.; BROOKS, D. L.; FLYNN, T. C.; SEEGER, J. M. Multiple organ dysfunction after mesenteric artery revascularization. **J. Vasc. Surg.**, v. 18, n. 3, p. 459-467, 1993.

HE, X. et al. Anti-human tissue factor antibody ameliorated intestinal ischemia reperfusion-induced acute lung injury in human tissue factor knock-in mice. **Plos One.**, v. 3, n. 1, p. 1527, 2008.

HILL, J.; LINDSAY, T. F.; ORTIZ, F.; YEH, C. G.; HECHTMAN H. B.; MOORE F. D. JR. Soluble complement receptor type 1 ameliorates the local and remote organ injury after intestinal ischemia-reperfusion in the rat. **J. Immunol.**, v. 149, n. 5, p. 1723-1728, 1992.

HO, C. K.; LEE, C. W.; LU, J.; KOH, K. P.; CHAN, C. Y.; HOMER-VANNIASINKAM, S.; CHAO, A. K. New hope for an old cure: a pilot animal study on selective venesection in attenuating the systemic effects of ischaemic-reperfusion injury. **Ann. Acad. Med. Singapore**, v. 38, n. 7, p. 569-577, 2009.

HUDSON, L. D.; MILBERG, J. A.; ANARDI, D.; MAUNDER, R. J. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 151, n. 2, p. 293-301, 1995.

HUDSON, L. D.; STEINBERG, K. P. Epidemiology of acute lung injury and ARDS. **Chest**, v. 116, n. 1, p. 74S-82S, 1999.

INOUE, S.; SUZUKI, M.; NAGASHIMA, Y. et al. Transfer of heme oxygenase 1 cDNA by a replication-deficient adenovirus enhances interleukin 10 production from alveolar macrophages that attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. **Human Gene Therapy**, v. 12, n. 8, p. 967-979, 2001.

ISHII, H.; ISHIBASHI, M.; TAKAYAMA, M.; NISHIDA, T.; YOSHIDA, M. The role of cytokine-induced neutrophil chemoattractant-1 in neutrophil-mediated remote lung injury after intestinal ischaemia/reperfusion in rats. **Respirology**, v. 5, n. 4, p. 325-331, 2000.

ISHIKAWA, K.; NAVAB, M.; LEITINGER, N.; FOGELMAN, A. M.; LUSIS, A. J. Induction of heme oxygenase-1 inhibits the monocyte transmigration induced by mildly oxidized LDL. **J. Clin. Invest.**, v. 100, p. 1209-1216, 1997.

JACOBSON, J. R. Pharmacologic therapies on the horizon for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. **J. investing. Med.**, v. 57, n. 8, p. 870-873, 2009.

JI, Y. S.; KIM, N. H.; JUNG, H. G.; HA, D. Y.; JUNG, K. H. Significance of serum ferritin in multiple trauma patients with acute respiratory distress syndrome. **J. Korean Soc. Traumatol.**, v. 20, p. 57-64, 2007.

JIANG, H.; HUANG, Y. XU, H.; HU, R.; LI, O. F. Inhibition of hypoxia inducible factor-1 ameliorates lung injury by trauma and hemorrhagic shock in rats. **Acta Pharmacologica Sinica**. v. 33, p. 635-643, 2012.

JOHNSTON, T. D.; FISCHER, R.; CHEN, Y.; REED, R. L. Lung injury from gut ischemia: insensitivity to portal blood flow diversion. **J. Trauma**, v. 35, n. 4, p. 508-511, 1993.

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.

KEYSE, S. M.; TYRRELL, R. M. Hemeoxygenase is the major 32-kDa stress protein induced in human skin fibroblasts by UVA radiation, hydrogen peroxide, and sodium arsenite. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, n. 86, p. 99-103, 1989.

KIM, S. J.; PARK, J. G.; LEE, S. M. Protective effect of heme oxygenase-1 induction against hepatic injury in alcoholic steatotic liver exposed to cold ischemia/reperfusion. **Life Sci.**, 2011. Epub ahead of print.

KLAUSNER, J. M.; GOLDMAN, G.; SKORNICK, Y.; VALERI, R.; INBAR, M.; SHEPRO, D.; HETCHMAN, H. B. Interleukin-2-induced lung permeability is mediated by leukotriene B₄. **Cancer**, v. 66, n. 11, p. 2457-2464, 1990.

KOIKE, K.; YAMAMOTO, Y.; HORI, Y.; ONO, T. Group IIA phospholipase A2 mediates lung injury in intestinal ischemia-reperfusion. **Ann. Surg.**, v. 232, n. 1, 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, n. 3, p. 464-468, 2001.

KRUGER, A. L.; PETERSON, S.; TURKSEVEN, S.; KAMINSKI, P. M.; ZHANG, F. F.; QUAN, S.; WOLIN, M. S.; ABRAHAM, N. G. D-4F induces heme oxygenase-1 and extracellular super oxide dismutase, decreases endothelial cell sloughing, and improves vascular reactivity in rat model of diabetes. **Circulation**, v. 111, p. 3126-3134, 2005.

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, n. 1, p. 70-74, 2002.

KWAK J. Y. et al. Bilirubin inhibits the activation of superoxide-producing NADPH oxidase in a neutrophil cell-free system. **Biochim. Biophys. Acta**, n. 1076, p. 369-373, 1991.

LAND, W. Postischemic reperfusion injury to allografts -- a case for 'innate immunity'? **Eur. Surg. Res.**, v. 34, p. 160-116, 2002.

LANE, J. S.; TODD, K. E.; LEWIS, M. P. N. Interleukin-10 reduces the systemic inflammatory response in a murine model of intestinal ischemia/reperfusion. **Surgery**, n. 294, p. 122-288, 1997.

LEE, L. Y.; CHAU, L. Y. Heme oxygenase-1 mediates the anti-inflammatory effect of interleukin-10 in mice. **Nature Med.**, v. 8, p. 240-246, 2002.

LESUR, O.; BERTHIAUME, Y.; BLAISE, G.; DAMAS, P.; DELAND, E.; GUIMOND, J. G.; MICHEL, R. P. Acute respiratory distress syndrome: 30 years later. **Can. Respir. J.**, v. 6, n. 1, p. 71-86, 1999.

LEWANDOWSKI, K.; LEWANDOWSKI, M. Epidemiology of ARDS. **Minerva Anesthesiol.**, v. 76, p. 473-477, 2006.

LI, X.; DAVID CLARK, J. Chronic morphine exposure and the expression of hemoxygenase type 2. **Brain Res. Mol. Brain Res.**, n. 75, p. 179-184, 2008.

LI, M.; PETERSON, S.; HUSNEY, D.; INABA, M.; GUO, K.; KAPPAS, A.; IKEHARA, S.; ABRAHAM, N. G. Long-lasting expression of HO-1 delays progression of type I diabetes in NOD mice. **Cell Cycle**, n. 6, p. 567-571, 2007a.

LI, M.; PETERSON, S.; HUSNEY, D.; INABA, M.; GUO, K.; TERADA, E.; MORITA, T.; PATIL, K.; KAPPAS, A.; IKEHARA, S. Interdiction of the diabetic state in NOD mice by sustained induction of heme oxygenase: possible role of carbon monoxide and bilirubin. **Antioxid. Redox. Signal**, n. 9, p. 855-863, 2007b

LIU, P.; XU, B.; HOCK, C. E. Inhibition of nitric oxide synthesis by L-name exacerbates acute lung injury induced by hepatic ischemia-reperfusion. **Shock**, n. 16, p. 211-217, 2001.

LIU, T. H.; ROBINSON, E. K.; HELMER, K. S.; WEST, S. D.; CASTANEDA, A. A.; CHANG, C.; MERCER, D. W. Does upregulation of inducible nitric oxide synthase play a role in hepatic injury? **Shock**, n. 18, p. 549-554, 2002.

LUH, S. P.; CHIANG, C. H. Acute lung injury/acute respiratory distress syndrome (ALI/ARDS): the mechanism, present strategies and future perspectives of therapies. **J. Zhejiang Univ. Sci. B.**, v. 8, n. 1, p. 60-69, 2007.

LYNCH, T.; DAUPHINEE, W. Quality management case studies in health service emergencies: SARS and wild and-urban interface fires. **Qual. Manag. Health Care**, v. 14, n. 1, p. 2-17, 2005.

MAGNOTTI, L. J.; UPPERMAN, J. S.; XU, D. Z.; LU, Q.; DEITCH, E. A. Gut-derived mesenteric lymph but not portal blood increases endothelial cell permeability and promotes lung injury after hemorrhagic shock. **Ann Surg.** v. 228, n. 4, p. 518-527, 1998.

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.**, v. 125, n. 4, p. 444-446, 1990.

MALLICK, H. I.; WINSLET, M. C.; SEIFALIAN, A. M. Ischemic preconditioning of small bowel mitigates the late phase of reperfusion injury: heme oxygenase mediates cytoprotection. **The American Journal of Surgery**, v. 199, p. 223-231, 2010.

MANGINO, M. J.; MANGINO, J. E.; KOTADIS, B.; SIELCZAC, M. Effects of the 5-lipoxygenase A-64077 on intestinal hypothermic organ preservation injury. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 281, n. 2, p. 950-956, 1997.

MANGUS, R.; VIANNA, R.; TECTOR, A. Intestinal transplantation: an overview. **Minerva Chir.**, v. 64, p. 45-57, 2009.

MATTHAY, M. A.; WARE, L. B.; ZIMMERMAN, G. A. The acute respiratory distress syndrome. **J. Clin. Invest.**, v. 122, n. 8, p. 2731-2740, 2012.

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.

MCCOUBREY, W. K. JR.; HUANG, T. J.; MAINES, M. D. Isolation and characterization of a cDNA from the rat brain that encodes hemoprotein heme oxygenase-3. **Eur. J. Biochem.**, n. 247, p. 725-732, 1997.

MCNEILL, J. R.; STARK, R. D.; GREENWAY, C. V. Intestinal vasoconstriction after hemorrhage: roles of vasopressin and angiotensin. **Am. J. Physiol.** v. 219, n. 5, p. 1342-1347, 1970.

MITSUOKA, H.; UNNO, N.; SAKURAI, T.; KANEKO, H.; SUZUKI, S.; KONNO, H.; TERAOKA, S.; NAKAMURA S. Pathophysiological role of endothelins in pulmonary microcirculatory disorders due to intestinal ischemia and reperfusion. **J. Surg. Res.**, v. 87, n. 2, p. 143-151, 1999.

MOORE, E. E.; CLAUDE H. ORGAN, JR. Memorial lecture; splanchnic hypoperfusion provokes acute lung injury via a 5-lipoxygenase-dependent mechanism. **Am. J. Surg.**, v. 200, n. 6, p. 681-689, 2010.

MOORE, E. E.; MOORE, F. A.; FRANCIOSE, R. J.; KIM, F. J.; BIFFL, W. L.; BANERJEE A. The post ischemic gut serves as a priming bed for circulating neutrophils that provoke multiple organ failure. **J. Trauma**, v. 37, n. 6, p. 881-887, 1994.

MOTTERLINI, R.; FORESTI R.; BASSI R.; CALABRESE V.; CLARK J. E.; AND GREEN C. J.; Endothelial heme oxygenase-1 induction by Hypoxia. Modulation by inducible nitric synthase and s-nitrosothiols. **J. Biol. Chem.**, v. 275, p. 13613-13620, 2000.

MUMBY, S.; UPTON, R. L.; CHEN, Y.; STANFORD, S. J.; QUINLAN, G. J.; NICHOLSON, A. G.; GUTTERIDGE, J. M.; LAMB, N. J.; EVANS, T. W. Lung heme oxygenase-1 is elevated in acute respiratory distress syndrome. **Crit. Care Med.**, v. 32, n. 5, p. 1130-1135, 2004.

MURA, M.; HANB; ANDRADE, C. F.; SETH, R.; HWANG, D.; WADDELL, T. K.; KESHAVJEE, S.; LIU, M. The early responses of VEGF and its receptors during acute lung injury: implication of VEGF in alveolar epithelial cell survival. **Crit. Care**, v. 10, n. 5, p. 130-143, 2006.

MURAKAMI, M.; SIMONS, M. Regulation of vascular integrity. **J. Mol. Med.**, v. 87, n. 6, p. 571-582, 2009.

MURAKAMI, M.; SIMONS, M. Fibroblast growth factor regulation of neovascularization. **Curr. Opin. Hematol.**, v. 15, n. 3, p. 215-220, 2008.

MYTHEN, M. G. Postoperative gastrointestinal tract dysfunction. **Anesth. Analg.** v. 100, n. 1, p. 196-204, 2005.

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.**, v. 104, n. 8, p. 1071-1076, 1999.

NAKAO, A.; KACZOROWSKI, D. J.; SUGIMOTO, R.; BILLIAR T. R.; McCURRY, K. R.; Application of Heme Oxygenase-1, Carbon Monoxide and biliverdin for the prevention of intestinal ischemia/reperfusion injury. **J. Clin. Biochem. Nutr.**, v. 42, p. 78-88, 2008.

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**. v. 34, n. 11, p. 937-942, 2004.

NATH, K. A.; AGARWAL, A.; VOGT, B. A. Functional consequences of induction of heme oxygenase. In: GOLOGORSKY, M. S. (Ed.). **Acute renal failure: new concepts and therapeutic strategies**. New York: Churchill Livingstone, 1995. p. 97-118.

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.

OLLINGER, R. et al. Bilirubin and biliverdin treatment of atherosclerotic diseases. **Cell Cycle**, n. 6, p. 39-43, 2007.

OTTERBEIN, L. E.; BACH, F. H.; ALAM, J. Carbon monoxide has anti-inflammatory effects involving the mitogen- activated protein kinase pathway. **Nature Medicine**, v. 6, n. 4, p. 422-428, 2000.

OYAMA, J.; BLAIS, C. JR.; LIU, X.; PU, M.; KOBZIK, L.; KELLY, R. A.; BOURCIER, T. Reduced myocardial ischemia-reperfusion injury in toll-like receptor 4-deficient mice. **Circulation**, v. 109, p. 784-789, 2004.

- PALLER, M. S. The cell biology of reperfusion injury in the kidney. **J. Investig. Med.**, v. 42, p. 632-639, 1994.
- PARK, Y. Y. Ischemia/reperfusion lung injury increases serum ferritin and heme oxygenase-1 in rats. **Korean J. Physiol. Pharmacol.**, v. 13, p. 181-187, 2009.
- 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.
- PATI, S. et al. Bone marrow derived mesenchymal stem cells inhibit inflammation and preserve vascular endothelial integrity in the lungs after hemorrhagic shock. **Plos One**, v. 6. n. 9, p. 251-271, 2011.
- PHUA, J.; BADIA, J. R.; ADHIKARI, N. K.; FRIEDRICH, J. O.; FOWLER, R. A.; SINGH, J. M.; SCALES, D. C.; STATHER, D. R.; LI, A.; JONES, A.; GATTAS, D. J.; HALLETT, D.; TOMLINSON, G.; STEWART, T. E.; FERGUSON, N. D. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time?: A systematic review. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 170, n. 3, p. 220-227, 2009.
- PIERRAKOS, C.; KARANIKOLAS, M.; SCOLETTA, S.; KARAMOUZOS, V.; DIMITRIOS, V. Acute respiratory distress syndrome: pathophysiology and therapeutic options. **J. Clin. Med. Res.** v. 4, p. 7-16, 2011.
- PUNEET, P.; MOOCHALA, S.; BATHIA, M. Chemokines in acute respiratory distress syndrome. **Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physion.**, v. 288, n. 1, p. L3-15, 2005.
- 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.
- RIBEIRO, M. A.; YOSHIDA, W. B. Reperfusion injury after intestinal ischemia: pathophysiology and experimental models. **J. Vasc. Br.**, v. 4, n. 2, p. 183-194, 2005.
- ROCH, A.; GUERVILLY, C.; PAPAZIAN, L. Fluid management in acute lung injury and ARDS. **Annals of intensive care.**, v.1, p.16, 2011.
- RYTER S. W.; ALAN J.; CHOI A. M. K. Heme oxygenase-1/carbon monoxide: from basic science to the therapeutic application. **Physiol. Rev.**, v. 86, p. 583-560, 2006.
- RYTER, S. W.; TYRREL, R. M. The heme synthesis and degradation pathways: role in oxidant sensitivity. Heme Oxygenase has both pro-and antioxidant properties. **Fre. Radic. Biol Med.** v. 28, n. 15, p. 289-309, 2000.
- SAKIMOTO, T.; SUGAYA, S.; ISHIMORI, A.; SAWA, M. Anti-inflammatory effect of IL-6 receptor blockade in corneal alkali burn. **Exp. Eye. Res.**, v 97, n. 1, p. 98-104, 2012.
- SARADY, J. K.; ZUCKERBRAUN, B. S.; BILBAN, M. et al. Carbon monoxide protection against endotoxic shock involves reciprocal effects on iNOS in the lung and liver. **The FASEB Journal**, v. 18, n. 7, p. 854–856, 2004.

SARADY-ANDREWS, J. K.; LIU, F.; GALLO, G.; NAKAO, A.; OVERHAUS, M.; OLLINGER, R.; CHOL, A. M.; OTTERBEIN, L. E. Biliverdin administration protects against endotoxin-induced acute lung injury in rats. **Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.**, v. 289, n. 6, p. 1131-1137, 2005.

SAWLE, P.; FORESTI, R.; MANN, B. E.; JOHNSON, T. R.; GREEN, C. J.; MOTTERLINI, R. Carbon monoxide-releasing molecules (CO-RMs) attenuate the inflammatory response elicited by lipopolysaccharide in RAW264.7 murine macrophages. **Br. J. Pharmacol.**, n. 145, p. 800–810, 2005.

SCAPAGNINI, G. et al. Gene expression profiles of hemeoxygenase isoforms in the rat brain. **Brain Res.**, v. 954, p. 51-59, 2002.

SCARABELLI, T. M.; PASINI, E.; STEPHANOU, A.; COMINI, L.; CURELLO, S.; RADDINO, R.; FERRARI, R.; KNIGHT, R.; LATCHMAN, D. S. Urocortin promotes hemodynamic and bioenergetic recovery and improves cell survival in the isolated rat heart exposed to ischemia/reperfusion. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 40, p. 155-161, 2002.

SCOTT, J. R.; CUKIERNIK, M. A.; OTT, M. C.; BIHARI, A.; BADHWAR, A.; GRAY, D. K.; HARRIS, K. A.; PARRY, N. G.; POTTER, R. F. Low-dose inhaled carbon monoxide attenuates the remote intestinal inflammatory response elicited by hindlimb ischemia-reperfusion. **Am J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.**, v. 296, p. G9–G14, 2009.

SEEKAMP, A.; WARD, P. A. Ischemia-reperfusion injury. **Agents Actions Suppl.**, v. 41, p. 137-152, 1993.

SEGEL, G. B.; HALTERMAN, W. M.; LICHTMAN, M. A. The paradox of the neutrophil's role in tissue injury: a review. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 89, p. 359–372, 2010.

SERHAN, C. N. Phase of inflammation: novel endogenous anti-inflammatory and proresolving lipid mediators and pathways. **Annu. Rev. Immunol.**, v. 23, n. 25, p. 101-137, 2007.

SERHAN, C. N. Controlling the resolution of acute inflammation: a new genus of dual anti-inflammatory and pro resolving mediators. **J Periodontol.**, v. 70, n. 8, p. 1520-1526, 2008.

SHARKEY, R. A.; DONNELLY, S. C.; CONNELLY, K. G.; ROBERTSON, C. E.; HASLETT, C.; REPINE, J. E. Initial serum ferritin levels in patients with multiple trauma and the subsequent development of acute respiratory distress syndrome. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 159, p. 1506–1509, 1999.

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.**, v. 10, n.3, p. 90-97, 1994.

SHEU, C. C.; ZHAI, R.; WANG, Z.; GONG, M. N.; TEIERA, P.; CHEN, F.; SU, L.; THOMPSON, B. T.; CHRISTIANI, D. C. Heme oxygenase-1 microsatellite polymorphism and haplotypes are associated with the development of acute respiratory distress syndrome. **Intensive Care Med.**, v. 35, n. 8, p. 1343-1351, 2009.

SHIBAHARA, S. The heme oxygenase dilemma in cellular homeostasis: new insights for the feedback regulation of heme catabolism. **Tohoku J. Exp. Med.**, v. 200, p. 167-186, 2003.

SIMI, A. C. Isquemia intestinal. In: MAFFEI, F. H. A.; LASTÓRIA, S.; YOSHIDA, W. B.; ROLLO, H. A. **Doenças vasculares periféricas**. 3. ed. Medsi, 2000. p. 1239-1257.

SINGLETON, J. W.; LASTER L. Biliverdinreductase of guinea pig liver. **J. Biol. Chem.**, v. 240, p. 4780-4789, 1965.

SIROIS, M. G.; JANCAR, S.; BRAQUET, P.; PLANTE, G. E.; SIROIS, P. PAF increases vascular permeability in selected tissues: effect of BN-52021 and L-655,240. **Prostaglandins**, v. 36, p. 631-644, 1988.

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, n. 9, p. 4759-4766, 2003.

SOUZA, D. G.; LOMEZ, E. S.; PINHO, V.; PESQUERO, J. B.; BADER, M.; PESQUERO, J. L.; AND TEIXEIRA, M. M. Role of bradykinin B2 and B1 receptors in the local, remote, and systemic inflammatory responses that follow intestinal ischemia and reperfusion injury. **J. Immunol.**, v. 172, p. 2542-2548, 2004.

SOUZA, D. G.; SOARES, A. C.; PINHO, V.; TORLONI, H.; REIS, L. F.; TEIXEIRA, M. M.; DIAS, A. A. Increased mortality and inflammation in tumor necrosis factor-stimulated gene-14 transgenic mice after ischemia and reperfusion injury. **Am. J. Pathol.**, v. 160, n. 5, p. 1755-1765, 2002. Erratum in: *Am J. Pathol.*, v. 162, n. 1, p. 359, 2003.

SOUZA, D. G.; FAGUNDES, C. T.; AMARAL, F. A.; CISALPINO, D.; SOUSA, L. P.; VIEIRA, T.; PINHO, V.; NICOLI, J. R.; VIEIRA, L. Q.; FIERRO, I. M.; TEIXEIRA, M. M. The required role of endogenously produced lipoxin A4 and annexin-1 for the production of IL-10 and inflammatory hyporesponsiveness in mice. **J. Immunol.**, v.179, n. 12, p. 8533-8543, 2007.

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.

STALLONE, R. J.; LIM JR, R. C.; BLAISDELL, F. W. Pathogenesis of the pulmonary changes following ischemia of the lower extremities. **Ann. Thorac. Surg.**, v. 7, n. 6, p. 539-559, 1969.

STOCKER, R. et al. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. **Science**, v. 235, p. 1043–1046, 1987.

SUN, Z.; WANG, X.; LASSON, A.; BORJESSON, A.; LEVEAU, P.; HARALDSEN, P.; ANDERSSON, R. 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.**, v. 87, p. 90–100, 1999.

SUZUKI, K.; MURTUZA, B.; SMOLENSKI, R. T.; SAMMUT, I. A.; SUZUKI, N.; KANEDA, Y.; YACOUB, M. S. Overexpression of interleukin-1 receptor antagonist provides cardioprotection against ischemia-reperfusion injury associated with reduction in apoptosis. **Circulation**, v. 104, p. 308-313, 2001.

TAKAGI, T.; NAITO, Y.; YOSHIKAWA, T. The expression of heme oxygenase-1 induced by lansoprazole. **J. Clin. Biochem. Nutr.**, v. 45, p. 9-13, 2009.

TAKAYAMA, M.; ISHIBASHI, M.; ISHII, H.; KURAKI, T.; NISHIDA, T.; YOSHIDA, M.; Effects of neutrophil elastase inhibitor (ONO-5046) on lung injury after intestinal ischemia-reperfusion. **J. appl. Physiol.**, v. 1, p. 1800-1807, 2001.

TAKEDA, A.; ONODERA, H.; SUGIMOTO, A.; ITOVAMA, Y.; KOGURE, K.; SHIBAHARA, S. Increased expression of hemeoxygenase mRNA in rat brain following transient forebrain ischemia. **Brain Res.**, v. 666, n. 1, p. 120-124, 1994.

TANAKA, S.; AKAIKE, T.; FANG, J.; BEPPU, T.; OGAWA, M.; TAMURA, F.; MIYAMOTO, Y.; MAEDA, H. Antiapoptotic effect of heme oxygenase-1 induced by oxide nitric in experimental solid tumor. **Br. J. Cancer**, v. 88, p. 902-909, 2003.

TASAKA, S.; AMAYA, F.; HASHIMOTO, S.; ISHIZAKA, A. Roles of oxidants and redox signaling in the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. **Antioxidants & Redox Signaling**, v.10, n. 4, p. 739-753, 2008.

TEKE, Z.; KABAY, B.; AYTEKIN, F. O.; YENISEY, C.; DEMIRKAN, N. C.; SACAR, M.; ERDEM, E.; ODEN, A. Pyrrolidinedithiocarbamate prevents 60 minutes of warm mesenteric ischemia/reperfusion injury in rats. **Am. J. Surg.**, v. 194, p. 255-262, 2007.

TENHUNEN, R.; MARVER, H. S.; SCHMID R. The enzymatic conversion of heme to bilirubin by microsomal hemeoxygenase. **Proc. Natl. Acad. Sci.**, v. 61, p. 748–755, 1968.

TENHUNEN, R.; MARVER, H. S.; SCHMID, R. The enzymatic catabolism of hemoglobin: stimulation of microsomal hemeoxygenase by Hemin. **J. Lab. Clin. Med.**, v. 75, p. 410-421, 1970.

TERADA, L. S.; MAHR, N. N.; JACOBSON, E. D. Nitric oxide decreases lung injury after intestinal ischemia. **J. Appl. Physiol.**, v. 81, n. 6, p. 2456-2460, 1996.

TSAN, M. F. Superoxide dismutase and pulmonary oxygen toxicity: lessons from transgenic and knockout mice (Review). **Int. J. Mol. Med.**, v. 7, p. 13–19, 2001.

TURKSEVEN, S.; DRUMMOND, G.; REZZANI, R.; RODELLA, L.; QUAN, S.; IKEHARA, S.; ABRAHAM, N.G. Impact of silencing HO-2 on EC-SOD and the mitochondrial signaling pathway. **J. Cell Biochem.**, v. 100, p. 815–823, 2007.

TURNAGE, R. H.; KADESKY, K. M.; BARTULA, L.; GUICE, K. S.; OLDHAM, K. T.; MYERS, S. I. Splanchnic PGI₂ release and "no reflow" following intestinal reperfusion. **J. Surg. Res.**, v. 58, n. 6, p. 558-564, 1995.

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, n. 2, p. 592-598, 1997.

UCHIDA, T.; MAKITA, K. Acute lung injury and alveolar epithelial fun. **Masui**, v. 57, n. 1, p. 51-59, 2008.

VACHARAJANI, T. J.; WORK, J.; SEKUTZ, A. C.; GRANGER, D. N. Hemeoxygenase modulates selectin expression in different regional vascular beds. **Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.**, v. 278, p. 1613-1617, 2000.

VALKO, M.; MORRIS, H.; CRONIN, M. T. Metals, toxicity and oxidative stress. **Curr. Med. Chem.**, v. 12, p. 1161–1208, 2005.

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.

VERMA, A. et al. Carbon monoxide: a putative neural messenger. **Science**, v. 259, p. 381–384, 1993.

VICTONI, T. **Avaliação dos mecanismos indutores da inflamação pulmonar decorrente da isquemia e reperfusão intestinal em camundongos geneticamente selecionados**. 2008. 110 f. Tese (Mestrado em Farmacologia) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2008.

VITORETTI, L. B. **Perfil temporal da inflamação pulmonar induzida pela isquemia/reperfusão intestinal em ratos. Estudo do papel do sistema linfático**. 2010. 145 f. Tese (Mestrado em Farmacologia) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

VOGT, B. A. et al. Acquired resistance to acute oxidative stress. Possible role of hemeoxygenase and ferritin. **Lab. Invest.**, v. 72, p. 474-483, 1995.

VOLLMAR, B.; MENGER, M. D. Intestinal ischemia/reperfusion: microcirculatory pathology and functional consequences. **Langenbecks Arch. Surg.**, v. 396, n. 1, p. 13-29, 2011.

- VON DER WEID, P. Y.; MUTHUCHAMY, M. Regulatory mechanisms in lymphatic vessel contraction under normal and inflammatory conditions. **Pathophysiology**, 2010. Epub ahead of print.
- VRIES, D. K.; SCHAAPHERDER, A. F. M.; PELT, J. V.; LINDEMAN, J. H. N. IL-6 mediates early ischemia–reperfusion injury in man. **Vasc. Pharmacol.**, v. 453, p. E139, 2006.
- WANG, M.; TSAI, B. M.; CRISOSTOMO, P. R.; MELDRUM, D. R. Tumor necrosisfactor receptor-1 signaling resistance in the female myocardium during ischemia. **Circulation**, v. 114, p. 282-289, 2006.
- WANG, G. G.; LU, X. X.; ZAO, X.; ZHANG, C. Protective effects of luteolin on diabetic nephropathy in STZ-induced diabetic rats. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, 2011.
- WANG, P. H.; CENEDEZE, M. A.; PESQUERO, J. B.; PACHECO-SILVA, A.; CAMARA, N. O. Influence of bradykinin B1 and B2 receptors in the immune response triggered by renal ischemia-reperfusion injury. **IntImmunopharmacol**, v. 6, p. 1960-1965, 2006.
- WARE, L. B. Pathophysiology of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. **Semin. Respir. Crit. Care**, v. 27, n. 4, p. 337-349, 2006.
- WASSERBERG, N.; PILEGGI, A.; SALGAR, S. K.; RUIZ, C.; RICORDI, C.; INVERARDI, L.; TZAKIS, A. G. Heme oxygenase-1 upregulation protects against intestinal ischemia/reperfusion injury: a laboratory based study. **Int. J. Surg.**, v. 5, n. 4, p. 216-24, 2007.
- WEILAND, J. E.; DAVIS, W. B.; HOLTER, J. F.; MOHAMMED, J. R.; DORINSKY, P. M.; GADEK, J. E. Lung neutrophils in the adult respiratory distress syndrome. Clinical and pathophysiologic significance. **Am. Rev. Respir. Dis.**, v. 133, p. 218–225. 1986.
- WELBORN, M. B.; OLDENBURG, H. S.; HESS, P. J.; HUBER, T. S.; MARTIN, T. D.; RAUWERDA, J. A.; WESDORP, R. I.; ESPAT, N. J.; MOLDAWER L. L.; SEEGER J. M. The relationship between visceral ischemia, proinflammatory cytokines, and organ injury in patients undergoing thoracoabdominal aortic aneurysm repair. **Crit. Care Med.**, v. 28, n. 9, p. 3191-3197, 2000.
- WHEELER, A.; BERNARD, G. R.; SCHOENFELD, D.; STEINBERG, K. Methylprednisolone for unresolving ARDS. **JAMA**, v. 280, p. 2074, 1998.
- WILKS, A. Heme oxygenase: evolution, structure, mechanism. **Antiox. Redox. Signal**, v. 4, p. 603-614, 2002.
- WIN, N.; MONTGOMERY, J.; SAGE, D.; STREET, M.; DUNCAN, J.; LUCAS, G. Recurrent transfusion-related acute lung injury. **Transfusion**, v. 41, n. 11, p. 1421-1425, 2001.
- WINDSOR, A. C.; MULLEN, P. G.; FOWLER, A. A.; SUGERMAN, H. J. Role of the neutrophil in adult respiratory distress syndrome. **Br. J. Surg.** v. 80, n. 1, p. 10-17, 1993.

WOLFS, T. G.; BUURMAN, W. A.; VAN SCHADEWIJK, A.; DE VRIES, B.; DAEMEN, M. A.; HIEMSTRA, P. S.; VAN 'T VEER, C. In vivo expression of Toll-like receptor 2 and 4 by renal epithelial cells: IFN-gamma and TNF-alpha mediated up-regulation during inflammation. **J. Immunol.**, v. 168, p. 1286-1293, 2002.

XIAO, F.; EPPHIMER, M. J.; YOUNG, J. A.; NGUYEN, K.; CARDEN, D. L. Lung neutrophil retention and injury after intestinal ischemia/reperfusion. **Microcirculation**, v. 4, n. 3, p. 359-367, 1997.

YAMAMOTO, S.; TANABE, M.; WAKABAYASHI, G.; SHIMAZU, M.; MATSUMOTO, K.; KITAJIMA, M. The role of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta in ischemia-reperfusion injury of the rat small intestine. **J. Surg. Res.**, v. 99, p. 134-141, 2001.

YASSIN, M. M.; HARKIN, D. W.; BARROS D'S. A. A.; HALLIDAY, I.; ROWLANDS, B. J. Lower limb ischemia-reperfusion injury triggers a systemic inflammatory response and multiple organ dysfunction. **World J. Surg.**, v. 26, n.1, p. 115-121, 2002.

YASUHARA, H. Acute mesenteric ischemia: the challenge of gastroenterology. **Surg. Today.**, v. 35, p.185- 195, 2005.

YEN, C. C.; LAL, Y. W.; CHEN, H. L.; LIN, C. Y.; CHEN, W.; KUAN, Y. P.; HSU, W. H.; CHEN, C. M. Aerosolized human extracellular superoxide dismutase prevents hyperoxia-induced lung injury. **PLoS One**, v. 6, n. 10, p. 268-270, 2011.

ZAMBON, M.; VINCENT, J.L. Mortality rates for patients with acute lung injury/ARDS have decreased over time. **Chest**, v. 133, n. 5, p. 1120-1127, 2008.

ZAMORA, R.; VODOVOTZ, Y.; AULAK K. S.; KIM, P. K.; KANE, J. M 3rd.; ALARCON, L.; STUEHR, D. J.; BILLIAR, T. R. A Dna microarray study of nitric oxide-induced genes in mouse hepatocytes: implications for hepatic heme oxygenase-1 expression in ischemia/reperfusion. **Nitric Oxide**, v. 7, p. 165-186, 2002.

ZENG, Z.; HUANG, H. F.; CHEN, M. Q.; SONG, F.; ZHANG, Y. J. Contributions of heme oxygenase-1 in postconditioning-protected ischemia-reperfusion injury in rat liver transplantation. **Transplant Proc.**, v. 43, n. 7, p. 2517-2523, 2011.

ZHAI, Y.; SHEN, X. D.; O'CONNELL, R.; GAO, F.; LASSMAN, C.; BUSUTTIL, R. W.; CHENG, G.; AND KUPIEC-WEGLINSKI, J. W. Cutting edge: TLR4 activation mediates liver ischemia/reperfusion inflammatory response via IFN regulatory factor 3-dependent MyD88-independent pathway. **J. Immunol.**, v. 173, p. 7115-7119, 2004.

ZHAN, Y.; KIM, S.; IZUMI, Y.; IZUMIYA, Y.; NAKAO, T.; MIYAZAKI, H.; IWAO, H. Role of JNK, p38, and ERK in platelet-derived growth factor-induced vascular proliferation, migration and gene expression. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 23, p. 795-801, 2003.

ZHANG, H.; SLUTSKY, A. S.; VINCENT, J. L. Oxygen free radicals in ARDS, septic shock and organ dysfunction. **Intensive Care Med.**, v. 4, p. 474-476, 2000.

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

ZHUANG, H. et al. Prostaglandins of J series control hemeoxygenase expression: potential significance in modulating neuroinflammation. **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, v. 993, p. 208-216; discussion 287-208, 2003.

ZUIDEMA, C.; ZUIDEMA, M. Y. Ischemia/reperfusion injury: the role of immune cells. **World J. Cardiol.**, v. 10, p. 325-332, 2010.