

**EVELYN THAÍS FANTOZZI**

**HORMÔNIOS SEXUAIS FEMININOS COMO MODULADORES DA GERAÇÃO DE  
MEDIADORES INFLAMATÓRIOS EM MODELO EXPERIMENTAL DE ISQUEMIA  
E REPERFUSÃO INTESTINAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação 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 original

São Paulo  
2013

## RESUMO

FANTOZZI, E. T. **Hormônios sexuais femininos como moduladores da geração de mediadores inflamatórios em modelo experimental de isquemia e reperfusão intestinal.** 2013. 115 f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

A isquemia e reperfusão intestinal (I/R-i) pode causar inflamação pulmonar aguda caracterizada por infiltrado de neutrófilos e aumento da permeabilidade microvascular. Evidências clínicas e experimentais mostram que os hormônios sexuais femininos (HSF) exercem efeito protetor do pulmão após trauma seguido por choque hemorrágico. Apesar do mencionado o papel modulador dos HSF sobre as repercussões pulmonares e sistêmicas em modelo de I/R-i ainda não foi totalmente identificado. Neste estudo investigamos o papel dos HSF na modulação da inflamação pulmonar, sistêmica e no intestino em modelo experimental de I/R-i. Para tanto, ratas (Wistar, 60 dias, 160 g) foram ovariectomizadas (OVx) e 7 dias após foram submetidas a I/R-i por meio da oclusão da artéria mesentérica superior (45min), seguida por 2h de reperfusão intestinal. Em paralelo, ratas OVx receberam dose única de estradiol (280µg/kg, s.c.) ou de progesterona (200µg/kg, s.c.) 24 h antes da indução da I/R-i. Como controle foram utilizadas ratas Não-OVx, ratas OVx falsamente submetidas à I/R-i (Sham) e ratas não manipuladas (Basal). As repercussões pulmonares da I/R intestinal foram avaliadas por meio da quantificação do extravasamento do corante azul de Evans (AE), do recrutamento de células inflamatórias, citocinas (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, INF- $\gamma$  e VEGF), concentração de nitritos, expressão de moléculas de adesão e do receptor P2X<sub>7</sub> no endotélio vascular pulmonar. Também avaliamos os efeitos sistêmicos causados pela I/R-i quantificando ácido úrico, ATP, fosfatase alcalina, LDH, leucograma, mielograma, AMPc e TNF- $\alpha$ . Por fim, caracterizamos a inflamação intestinal causada pela I/R-i quantificando o extravasamento do cortante AE e da atividade de MPO intestinal. Os dados obtidos revelaram que o pulmão de ratas OVx aumentou significativamente a geração de IL-1 $\beta$  e VEGF, a quantidade de neutrófilos e extravasamento do corante AE em relação ao observado no grupo Não-OVx. Ainda, no pulmão de animais OVx observamos redução de IL-10, nitritos e da expressão de PECAM-1 e do receptor P2X<sub>7</sub> em relação ao grupo Não-OVx. As ratas OVx submetidas à I/R-i apresentaram maior recrutamento celular e aumento da concentração sérica dos sinais de perigo (LDH, fosfatase alcalina e ATP) em relação ao grupo Não-OVx. O tratamento dos animais OVx com estradiol ou progesterona preveniu o recrutamento celular e permeabilidade vascular, o aumento de citocinas, a geração dos sinais de perigo, a expressão das moléculas de adesão e do P2X<sub>7</sub>, observados nos animais OVx após I/R-i. Nossos resultados indicam que o estradiol e a progesterona alteram a síntese de mediadores inflamatórios no pulmão e também exercem influência endógena na expressão de moléculas de adesão endoteliais, do receptor P2X<sub>7</sub> e na concentração de fosfatase alcalina. Tomados em conjunto os dados apresentados permitem sugerir que os HSF exercem efeito protetor das repercussões pulmonares e sistêmicas causada pela I/R-intestinal.

**Palavras-chave:** Hormônios sexuais femininos. Inflamação pulmonar. Isquemia e reperfusão intestinal. Ratas.

## ABSTRACT

FANTOZZI, E. T. **Female sex hormones modulates the generation of inflammatory mediators in experimental model of intestinal ischemia and reperfusion.** 2013. 115 p. Masters thesis (Pharmacology) – Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2013.

Intestinal Ischemia/Reperfusion (I/R-i) causes acute lung injury with neutrophil infiltration and increase microvascular permeability. Clinical and experimental evidences indicate that female sex hormones (FSH) may have a protective effect after trauma hemorrhagic shock. Despite the mentioned modulatory role of FSH on the pulmonary and systemic effects on model of I/R-i has not been fully identified. We investigated the effects of FSH modulating lung, systemic and intestine in an experimental model of I/R-i. For this, female rats (Wistar, 60 days, 160 g) were ovariectomized (OVx) and after 7 days were subjected to I/R-i through the superior mesenteric artery occlusion (45 min), followed by 2 hours of reperfusion. In parallel, OVx rats received a single dose of estradiol (280 µg/kg, s.c.) or progesterone (200 µg/kg, s.c.) 24 hours before induction of I/R-i. As a control rats were used Non-OVx, OVx rats falsely subjected to I/R-i (Sham) and non-manipulated rats (Naïve). The pulmonary effects caused by I/R-i were evaluated by quantifying the extravasation of Evans Blue dye (EB), recruitment of inflammatory cells, cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, INF- $\gamma$  and VEGF), concentration of nitrites, expression of adhesion molecules and P2X<sub>7</sub> receptor in pulmonary vascular endothelium. We also evaluate the systemic effects caused by I/R-i quantifying uric acid, ATP, alkaline phosphatase, LDH, WBC, bone marrow, cAMP and TNF- $\alpha$ . Finally, we characterize the intestinal inflammation caused by I/R-i quantifying intestinal extravasation of EB dye and MPO activity. The data obtained revealed that the lungs of OVx rats significantly increased the generation of VEGF and IL-1 $\beta$ , the amount of neutrophil and the extravasation of the EB dye compared to that observed in Non-OVx group. Still in the lung of OVx rats we observed reduction of IL-10, nitrites and expression of PECAM-1 and P2X<sub>7</sub> receptor in comparison with Non-OVx group. The OVx rats subjected to I/R-i showed higher cell recruitment and increased serum concentrations of danger signs (LDH, alkaline phosphatase and ATP) in relation to the Non-OVx group. Treatment of OVx animals with estradiol or progesterone prevented cell recruitment and vascular permeability, increased cytokine generation of danger signs, expression of adhesion molecules and P2X<sub>7</sub> observed in OVx animals after I/R-i. Our results indicate that estradiol and progesterone affect the synthesis of inflammatory mediators in the lung and also influence endogenous the expression of endothelial adhesion molecules, and P2X<sub>7</sub> receptor in the concentration of alkaline phosphatase. Taken together the data presented may suggest that the FSH exert protective effect of pulmonary and systemic effects caused by I/R-i.

**Keywords:** Female sex hormones. Lung injury. Ischemia and reperfusion. Female rats.

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 *Isquemia e Reperusão (I/R) intestinal e repercussões*

A isquemia é definida como a perda do suprimento de sangue e de oxigênio para um determinado órgão por diminuição da luz de artérias, arteríolas ou capilares. Por consequência, este órgão sofre diversas alterações do metabolismo, resultando no acúmulo de metabólitos tóxicos, redução de reservas energéticas e eventualmente necrose tecidual (SCARABELLI et al., 2002; SUN et al., 1999).

Ainda não está totalmente esclarecido se apenas a isquemia é condição suficiente para a indução de lesão tecidual. Todavia, sabe-se que durante o quadro de isquemia e reperusão as alterações metabólicas e funcionais nas células que podem ser reconhecidas pelo sistema imune inato. De fato, a hipóxia tecidual e a redução de nutrientes causadas pela isquemia levam ao dano celular, sendo que a posterior fase de reperusão pode ser considerada como fator de contribuição para a ativação celular e o desencadeamento de resposta inflamatória exacerbada a estímulos subsequentes (WAXMAN, 1996).

Por exemplo, a hipóxia causada pela I/R intestinal ativa o NF- $\kappa$ B (fator nuclear kappa B) nas células do epitélio intestinal, levando um aumento do TNF- $\alpha$  (fator de necrose tumoral tipo  $\alpha$ ), uma citocina pro-inflamatória. Esta citocina se eleva no soro e se acumula na mucosa intestinal estimulando simultaneamente a apoptose epitelial (CHEN et al., 2003).

Contudo, o período de reperusão parece ser o mais crucial para a lesão intestinal. Estudos elaborados por Parks e Granger (1986) mostram que o intestino de animais submetidos à 3h de isquemia e 1h de reperusão estava mais lesionado que o intestino de animais que foram submetidos à 4h de isquemia. Este dado pode ser explicado pelas espécies reativas de oxigênio presentes no fluxo sanguíneo que volta a circular no intestino resultando na ativação de leucócitos e sua adesão ao endotélio (MC CORD, 1985). Por consequência há um aumento de permeabilidade vascular, perda da integridade endotelial, formação de edema intersticial com aumento da pressão intersticial. Este aumento de pressão não permite que o conteúdo microvascular retorne ao vaso gerando um aumento da hemoconcentração intravascular e trombose, disfunção vasomotora, aumento das células endoteliais e edema (MENGER; RÜCKER; VOLLMAR, 1997). Então se pode inferir que a lesão na microvascularização intestinal é crucial para os danos intestinais e consequentemente sistêmicos causados pela I/R intestinal (VOLLMAR; MENGER, 2011). A ação lesiva da reperusão aparentemente reside na disseminação sistêmica dos produtos tóxicos gerados

durante o evento, que tem suas consequências geradas ainda na fase de isquemia e também durante reperfusão tecidual, quando ocorre o restabelecimento da oxigenação interrompido pela isquemia (BERTHIAUME; LESUR; DAGENAI, 1999; ELTZSCHIG; CARMELIET, 2011; GIRN et al., 2007).

Como consequência da I/R intestinal pode ocorrer o aparecimento de inflamação pulmonar aguda a qual pode evoluir, em casos mais graves para a síndrome do desconforto respiratório agudo, inflamação sistêmica e falência múltipla de órgãos e sistemas (BARON et al., 1994; HSIEH et al., 2011; JAMES et al., 2010; TURNAGE; GUICE; OLDHAM, 1994).

Evidências experimentais mostram que a I/R intestinal causa ativação de neutrófilos, aumento de permeabilidade vascular, edema pulmonar, indução de necrose e apoptose (CHOPRA; KEUBEN; SHARMA, 2009; GRACE, 1994; GRANGER; KORTHUIS, 1995; MAXWELL; LIP, 1997). Do ponto de vista das células efetoras, neutrófilos e macrófagos exercem papel importante na inflamação pulmonar causada pela I/R intestinal. Um aspecto interessante associando os neutrófilos à inflamação pulmonar experimental, refere-se aos dados indicando que a redução do seu número no pulmão diminui a gravidade da lesão pulmonar aguda causada pela I/R intestinal (MATSUO et al., 2013). Ainda, as vias de sinalização intracelular constituem alvos importantes para o controle do tráfego de neutrófilos para o pulmão. Neste sentido a p38 (proteína quinase ativadora de mitógeno), AKT (proteína quinase B) e NF- $\kappa$ B representam importantes alvos para o controle da atividade funcional dos neutrófilos, pois reduzem a toxicidade e hemorragia causada pela inflamação pulmonar aguda (ABRAHAM, 2003).

Em decorrência da I/R intestinal, os neutrófilos cruzam a barreira endotelial migram para o pulmão, liberam diversas enzimas proteolíticas e espécies reativas do oxigênio, razão pela qual a interação leucócito-endotélio é 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; GAULDIE, 1994). A ação dos neutrófilos é iniciada e potencializada por diversos mediadores, tais como as interleucinas (IL) IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, o TNF- $\alpha$  e os mediadores lipídicos como eicosanóides e PAF (Fator Ativador de Plaquetas), e receptores do tipo toll-like (IKAI et al., 1996; KOIKE et al., 2000; VICTONI et al., 2010).

Durante a isquemia, a hipóxia o metabolismo anaeróbico estimula as vias das xantinas por consequência da depleção dos níveis de trifosfato de adenosina (ATP), que é metabolizado até se transformar em hipoxantina que, com a restauração do fluxo de sangue, favorece a formação de radicais de oxigênio. Estes por sua vez, podem produzir injúria celular

através de reações de peroxidação lipídica das membranas mitocondriais, lisossômicas e plasmáticas, alterando, então, a estrutura e a função dessas membranas (MCCORD, 1985). Muitos estudos acreditam que a maior fonte de radicais de oxigênio seja através da vida da xantina-oxidase, enzima presente em muitos tecidos que converte a hipoxantina em radicais de oxigênio (JAESCHKE; WOOLBRIGHT, 2012). Nesse contexto, a inibição da ação da xantina-oxidase reduz a atividade funcional de neutrófilos e o dano pulmonar ocasionados pela I/R intestinal (KOIKE et al., 1993; SEEKAMP; WARD, 1993; TÜRÜT et al., 2009). De forma geral, os neutrófilos medeiam as alterações funcionais em órgãos submetidos à isquemia e reperfusão, bem como aquelas observadas em órgãos distantes do local onde o evento isquêmico teve origem. Além dos neutrófilos, os macrófagos, mastócitos e linfócitos também medeiam as lesões teciduais causadas pela I/R intestinal. Ainda, células estruturais das vias aéreas também favorecem o desencadeamento da lesão pulmonar aguda causada pela I/R intestinal. De fato, está bem estabelecido que células musculares das vias aéreas são potenciais geradoras de mediadores pro-inflamatórios (XIA et al., 2012). Portanto fica claro que a lesão pulmonar aguda (LPA) causada pela I/R intestinal é um evento multimediado, justificando a dificuldade de tratamento farmacológico efetivo e a inexistência de terapia única e definitiva.

Recentemente mostramos que a I/R intestinal aumenta a expressão de moléculas de adesão plaquetária do tipo 1 (PECAM-1) no pulmão e que, possivelmente, esta molécula esteja associada aos efeitos lesivos dos neutrófilos sobre o pulmão (BREITHAUPT-FALOPPA et al., 2012). Estudos anteriores do nosso grupo revelaram o envolvimento da enzima óxido nítrico sintase (NOS) constitutiva no controle do recrutamento de neutrófilos para o pulmão após a I/R intestinal em ratos (CAVRIANI et al., 2004). Estes dados indicam que um complexo sistema de sinalização intracelular pode mediar os eventos pulmonares observados após a I/R intestinal.

Macrófagos alveolares liberam grande contingente de mediadores e fatores que regulam a inflamação pulmonar. Em um pulmão sadio a população de macrófagos é elevada. Assim, estas células representam a primeira linha de defesa no pulmão. Evidências mostram que macrófagos podem constituir populações distintas de células na dependência da natureza do mediador que os estimule. Nesse sentido são reconhecidos macrófagos do tipo 1 (M1) e do tipo 2 (M2) (para revisão ver LASKIN et al., 2011). Estas células como mencionado, estão presentes em grande quantidade no tecido pulmonar e, quando estimuladas, liberam amplo espectro de mediadores, tais como TNF- $\alpha$ , INF $\gamma$  (interferon gama), LTB<sub>4</sub> (leucotrieno B<sub>4</sub>), radicais livres de oxigênio, óxido nítrico e eicosanóides os quais podem induzir ou

potencializar o processo inflamatório (CHOPRA; KEUBEN; SHARMA, 2009; DAVIDSON et al., 2004; MUKUNDAN et al., 2001; OHKUBO et al., 2013; POULTER et al., 1994; SOUZA et al., 2000). Dados publicados por Moraes et al. (2008) mostram que em modelo de I/R intestinal em ratos machos, os macrófagos alveolares são essenciais para o desencadeamento da inflamação pulmonar. Ainda, é interessante notar que os neutrófilos quando ativados interagem com os macrófagos e induzem estas células a liberarem quantidades apreciáveis da citocina anti-inflamatória IL-10 (BORJESSON et al., 2000; MORAIS et al., 2008). Esta interação se torna interessante uma vez que estas células são encontradas de forma exacerbada no modelo de I/R intestinal, assim como pode ser observada a presença de IL-10 (DE LIMA et al., 2013; BREITHAUPT-FALOPPA et al., 2012; MATSUO et al., 2013; PAMUK et al., 2010; XIA; MARTIN; BERNER, 2003).

Embora esteja bem estabelecido que eventos isquêmicos intestinais podem causar a inflamação pulmonar, persistem dúvidas acerca dos sinais que medeiam a indução/controla da resposta inflamatória pulmonar após a I/R intestinal. Estudos revelam que citocinas e interleucinas geradas no intestino durante o estresse provocado pelo choque hemorrágico, um modelo que possui efeitos semelhantes ao da I/R intestinal, são disseminadas sistemicamente e concorrem para a lesão inflamatória pulmonar (DEITCH et al., 2001). A lesão intestinal causada pela isquemia resulta em diminuição da função intestinal e conseqüentemente, favorece a translocação bacteriana (VOLLMAR; MENGER, 2011). Existe, também, evidência de translocação bacteriana para o sistema linfático mesentérico após a I/R intestinal (Foex, 2005). A translocação bacteriana ocorre quando há lesão da barreira intestinal e passagem das bactérias do trato gastrointestinal através da mucosa epitelial para outros locais, como, por exemplo, os linfonodos mesentéricos (BERG; OWENS, 1979). Diversos estudos mostram que a I/R intestinal promove a translocação bacteriana em modelos animais de trauma intestinal (HONGGANG et al., 2012; KÜÇÜKAYDIN et al., 2000; LU et al., 2012; XING et al., 2005) Por outro lado, estudos comprovaram que em humanos após o trauma intestinal não ocorre translocação bacteriana (MOORE et al., 1991; MOORE et al., 1992).

Em conclusão, a I/R intestinal é um problema clínico que se associa ao desenvolvimento de inflamação sistêmica e disfunção da microcirculação pulmonar que pode ocasionar uma lesão pulmonar aguda (CARDEN; YOUNG; GRANGER, 1993; CATY et al., 1990; HARWARD et al., 1993; HE et al., 2012; HILL et al., 1992; XIAO et al., 1997). Nesse sentido, a despeito de seus efeitos benéficos inquestionáveis, a reperfusão tecidual subsequente aos quadros de isquemia, é importante fator de risco para o desencadeamento de lesões teciduais generalizadas, geralmente fatais, onde o pulmão é o principal órgão afetado.

## **1.2 Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA)**

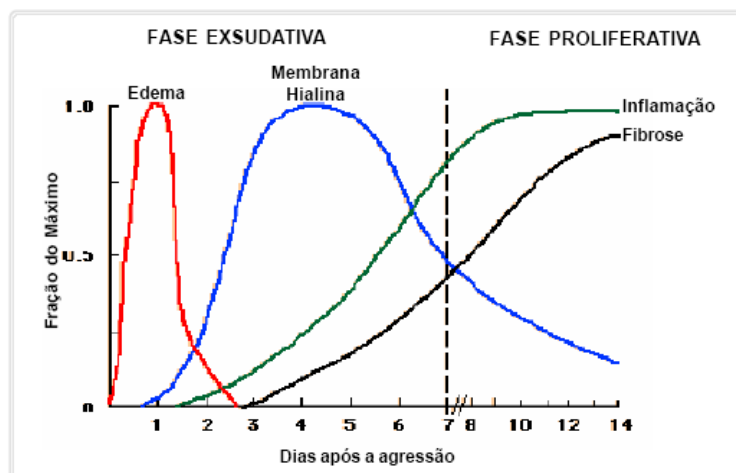
Como mencionado a I/R intestinal é fator de indução de lesão pulmonar aguda que, em casos mais graves, pode desencadear a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Considerando que a SDRA é um dos primeiros eventos na insuficiência múltipla de órgãos e sistemas (IMOS) (BIFFL; MOORE, 1996), a lesão intestinal ocasionada pelo trauma pode ser considerada motor da IMOS e conseqüentemente da lesão pulmonar aguda (DEITCH et al., 2001). Desta forma, a geração de mediadores inflamatórios pelo intestino, quando este se encontra sob o estresse de redução de perfusão (isquemia) pode mediar/modular a inflamação pulmonar (LPA/SDRA).

Conceitualmente, a SDRA é uma síndrome clínica grave caracterizada por lesão pulmonar aguda decorrente de intensa inflamação pulmonar onde há hipoxemia grave (BERNARD, 2005). Os sinais clínicos são caracterizados por: hipoxemia ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  para LPA e  $< 200$  para SDRA), infiltrado bilateral pulmonar sugerindo edema, sem sinais clínicos de falência cardíaca e, nenhuma outra explicação para esses sintomas (RUBENFELD et al., 2005).

Durante a SDRA diversos mediadores inflamatórios são potenciais candidatos à mediação das lesões, dentre eles o  $\text{TNF}\alpha$ , a IL-1 e a IL-8 ocupam lugar de destaque. Embora possa ter início agudamente (6-48 horas após o insulto lesivo), a SDRA pode persistir por dias e até semanas (HUDSON et al., 1995). A SDRA apresenta uma fase denominada de exsudativa, onde pode ser observada a 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. Por fim, em pacientes com doença prolongada observa-se prejuízo da arquitetura pulmonar, fibrose difusa e formação de edema (Figura 1).



**Figura 1** - Perfil temporal do curso da SDRA.



Fonte: Galhardo e Martinez, 2003

A SDRA atinge de 10 a 15% dos pacientes na UTI (Unidade de Terapia Intensiva) e cerca de 20% dos pacientes que estão em ventiladores mecânicos, nos EUA foram relatados cerca de 190.000 casos por ano (WARE; MATTHAY, 2000). A mortalidade em casos severos (maior hipoxemia) de SDRA é superior a 50% (BRAUNE; KLUGE, 2013).

Foram evidenciadas mais de sessenta causas para a SDRA, estas caracterizadas como sendo de origem direta ou indireta. As de origem direta são ocasionadas por eventos pulmonares como a pneumonia e aspiração de conteúdo gástrico. Já as de origem indireta são consequentes de uma resposta inflamatória sistêmica como a sepse e o trauma grave com choque (GALHARDO; MARTINEZ, 2003). Ferguson et al. (2007) concluiu que as causas diretas de se contrair a SDRA são mais frequentes do que as causas de origem indireta contudo, o trauma é a causa mais severa.

O quadro clínico dos pacientes com SDRA consiste em insuficiência respiratória aguda de horas ou até dias após a lesão (BERNARD et al., 1994). Com isso, há o aparecimento de sinais físicos como dispnéia, cianose, taquipnéia, uso da musculatura acessória da respiração. Ainda, pode ser observado um infiltrado alveolar difuso e bilateral no exame radiológico. Contudo, não há um tratamento específico para a SDRA e busca-se aliviar os sintomas subjacentes (STEINBERG; HUDSON, 2000). É digno de nota que o prognóstico é de 35 a 40% dos pacientes diagnosticados com SDRA chegam ao óbito (LUHR et al., 1999; MILBERG et al., 1995).

### 1.3 *Sinais de Perigo*

A resposta inflamatória de defesa tem como função combater a infecção e o dano tecidual. Várias células como macrófagos, neutrófilos, células dendríticas, e leucócitos reconhecem as células afetadas a partir de receptores de padrão de reconhecimento (PRRs). Estes receptores detectam padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs – *Pathogen-associated molecular pattern molecules*) como as lipoproteínas de bactérias, e também padrões moleculares associados ao dano celular (DAMPs – *Damage-associated molecular patterns*). Uma vez ativado, os PRRs induzem uma cascata de eventos celulares que promovem a síntese de diversos fatores que participam, por exemplo, do recrutamento celular para a área lesada (BIANCHI, 2007; NEWTON; DIXIT, 2012).

A I/R intestinal pode ativar o sistema complemento e ativar a síntese de DAMPs. A ligação dos DAMPs aos receptores presentes em células associadas à resposta imune inata leva a uma resposta inflamatória estéril, a qual em conjunto com a ativação do sistema complemento, aumenta o dano tecidual. Esta inflamação estéril também induz maturação de células apresentadoras de antígeno (por exemplo, macrófagos e células dendríticas) que uma vez ativadas, medeiam o recrutamento de linfócitos (THAUNAT, 2011).

No caso de pacientes com inflamação sistêmica, a resposta imune inata libera moléculas conhecidas como PAMPs, que são expressas por uma grande variedade de patógenos. Após o dano tecidual são liberadas as moléculas endógenas de origem celular, os DAMPs. Os PAMPs e DAMPs induzem uma resposta imune inata semelhante mesmo sem a presença de microorganismos (IWASAKI; MEDZHITOV, 2010).

No caso de uma inflamação estéril os DAMPs ganham destaque com a liberação de muitas moléculas endógenas, como o ATP, IL-1, ácido úrico, HMGB-1 (proteínas de alta mobilidade do grupo 1) (BIANCHI, 2009). Alguns DAMPs, incluindo o HMGB1 e as proteínas S100, são rapidamente liberados na corrente sanguínea de pacientes após o trauma. Altas concentrações de HMGB1 são associadas à falência de órgãos após o trauma (COHEN et al., 2009; MOLLEN et al., 2006).

Logo após a necrose tecidual, o DNA mitocondrial é liberado na circulação assim como os peptídeos formilados, considerados como DAMPs, e atuam ativando neutrófilos iniciando a resposta imune inata. Este estímulo molecular além de ativar os neutrófilos através do receptor de membrana para peptídeos formilados também promove uma resposta inflamatória através da fosforilação e liberação de mediadores inflamatórios como a IL-8 e a MMP-8 (metaloproteinase de matrix 8). O DNA mitocondrial também é capaz de ativar a p38 MAP

kinase através da ligação com o receptor toll-like tipo 9 (TLR9) presente na superfície dos neutrófilos (PITTMAN; KUBES, 2013; ZHANG et al., 2010).

Em modelo animal, Zhang et al. (2010), observou que ao se administrar na via circulatória de ratos DAMPs mitocondriais eles desenvolveram lesão pulmonar aguda, a maior causa de falência respiratória em pacientes na UTI (WARE; MATTHAY, 2000). Mesmo a LPA causada pelos DAMPs não sendo grave, ela pode explicar como os DAMPs podem atuar como primeiro estímulo para a LPA e agravar a inflamação pulmonar após um segundo estímulo inflamatório, como transfusões sanguíneas ou infecções (LOONEY et al., 2009).

Os sinais de perigo são moléculas ou estruturas moleculares, liberadas ou produzidas por células sob estresse e que são detectadas por células do sistema imune podendo desencadear a resposta imune (GALLUCCI; MATZINGER, 2001). Dentre os sinais de perigo considerados clássicos estão o ligante de CD40 (proteína coestimulatória), TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , acidose extracelular (RAJAMÄKI et al., 2013; SALLUSTO et al., 1995). No que tange ao CD40, o aumento de sua expressão nas células dendríticas está associado à indução da resposta imune adaptativa, pois este pode controlar a comunicação das células T com as células B e com as células dendríticas (O'SULLIVAN; THOMAS, 2003). Por outro lado, em condições onde ocorre lesão tecidual, o aumento da expressão de CD40 em plaquetas, por exemplo, se relaciona com a sinalização para células dendríticas e o desencadeamento da resposta imune inata (LAPCHAK et al., 2012). Vale ressaltar que adicionalmente aos mediadores sintetizados, componentes intracelulares são igualmente potenciais sinais de perigo. Portanto os DAMPs também são considerados sinais de perigo.

Na vigência de hipoxia, isquemia e estresse mecânico celular, nucleotídeos como o ATP podem ser liberados. O ATP isoladamente ou em sinergismo com o TNF- $\alpha$  pode ser indutor de estimulação do sistema imune (SCHNURR et al., 2000). Como dito anteriormente, a isquemia reduz o suprimento sanguíneo e isto causa hipóxia no sítio inflamado. Nesta condição é possível que ocorra a liberação celular de ATP (LUTZ; THURMEL; HEEMANN, 2010). O ATP se acopla a receptores purinérgicos do tipo 2 (P2) (BURNSTOCK et al., 2012). Conforme o subtipo (X ou Y) de receptor de ATP ativado um distinto efeito pode ser observado. Nesse contexto o ATP quando interage a seu receptor P2Y<sub>6</sub> pode causar resposta imunossupressora (GIANNATTASIO et al., 2011) e quando estimula o P2X<sub>7</sub> determina eventos associados a um efeito pró-inflamatório (BOOTH; TAM; UNWIN, 2012).

É interessante notar que o ATP presente no espaço extracelular se acopla ao receptor purinérgico tipo 2, subtipo X (P2X). Este receptor possui distintas subunidades, dentre elas o

P2X<sub>7</sub>. O P2X<sub>7</sub> encontra-se bem distribuído no organismo podendo ser encontrado no endotélio vascular, vias aéreas, linfócitos, músculo liso, entre outros sítios (NORTH, 2002). Ainda, nas vias aéreas, foi encontrada a expressão de P2X<sub>7</sub> nos mastócitos humanos (WAREHAM et al., 2009).

O sistema nervoso entérico é composto pelos plexos mioentérico e submucoso, que controlam a motilidade, o transporte de fluidos através da mucosa e o fluxo sanguíneo local (FURNESS, 2000; FURNESS, 2006). A família do receptor P2X está presente em cerca de 80 a 90% dos neurônios no plexo mioentérico (BARAJA-LÓPEZ et al., 1996). Este receptor é importante para a motilidade intestinal (BIAN; BERTRAND; BORNSTEIN, 2000; GALLIGAN et al., 2000; GALLIGAN 2002). Contudo, estudos mostraram que a I/R intestinal reduz o número de neurônios entéricos (LINDESTROM; EKBLAD, 2004; PIAO et al., 1999). Estudos realizados em colaboração com a Prof. Patricia Castelucci do Departamento de Anatomia do ICB/USP revelaram redução da expressão de receptores P2X<sub>2</sub> e P2X<sub>7</sub> em neurônios entéricos de ratos submetidos a I/R intestinal. Este estudo mostrou que os efeitos da I/R intestinal nos neurônios entéricos são dependentes do subtipo de receptor, e que há redução na expressão dos receptores P2X<sub>2</sub> e alterações na densidade e tamanho dos neurônios entéricos observados no plexo mioentérico e submucoso (PAULINO et al., 2011).

Embora potencialmente agressivas, as repercussões locais e sistêmicas da I/R intestinal devem estar sob alguma forma de controle endógeno, o que concorre para minimizar suas eventuais complicações. Nesse sentido é razoável postular que o organismo lance mão de mecanismos que se contraponham aos efeitos dos sinais de perigo. Desta maneira, admite-se a existência de indução de mecanismos que informem ao organismo a necessidade de antagonizar o risco de uma estimulação acentuada do sistema imune originada pelos sinais de perigo. Tais mecanismos devem gerar condições para o estabelecimento de uma atividade anti-inflamatória. Nesse sentido, estudos realizados por Serhan et al. (2008) acerca das ações anti-inflamatórias das lipoxinas e seus similares têm recebido destaque como controladores endógenos da resposta inflamatória. As lipoxinas compõem um grupo de mediadores derivados da família dos eicosanoides que podem exercer efeito modulador do curso da resposta inflamatória. Estudos recentes mostram que animais tratados com um agonista do receptor A-4 para lipoxina (BML-111) reduziram a lesão pulmonar aguda causada pelo modelo de trauma seguido por choque hemorrágico (GONG et al., 2012; LI et al., 2013).

#### **1.4 Hormônios sexuais femininos**

Embora existam evidências de que a modulação da resposta imune (ínata e adaptativa) difira entre homens e mulheres, o dimorfismo sexual não recebe atenção merecida como fator para o entendimento das diferentes respostas imunes observadas entre homens e mulheres (FISH, 2008). O perfil dominante da resposta imune (Th1 ou Th2) depende da variação hormonal durante o ciclo sexual feminino estudos que visem a esclarecer qual o efeito ou ações dos hormônios sexuais femininos nesses perfis são de interesse.

De acordo com Fish (2008) o perfil Th1 da resposta tende a ser dominante durante a menstruação e na fase lútea do ciclo sexual. Por outro lado, na fase folicular, o padrão Th2 se sobrepõe ao Th1. Com esta percepção sugere-se que os hormônios sexuais femininos, ao exercerem atividade moduladora do sistema imune, podem igualmente interferir com o curso da resposta inflamatória. De fato, estudos clínicos revelam que mulheres apresentam menor incidência de pneumonia, sepse e falência de múltiplos órgãos em relação a homens (DEITCH et al., 2007; GROSSMANN, 1985; MEES et al., 2008; OLSEN; KOVACS, 1996; SCHRODER et al., 2000, SPERRY et al., 2008) Distúrbios cardiovasculares são também mais graves em mulheres na pós-menopausa (STANGL et al., 2002). A incidência de asma em mulheres é maior do que em homens (DEMARCO et al., 2000).

São vários os dados de literatura relatando a participação dos hormônios sexuais femininos na mediação das repercussões causadas pelo trauma seguido de choque hemorrágico (ANGELE et al., 2000; ANGELE; FRANTZ; CHAUDRY, 2006; CHAUDRY et al., 2003; FRINK et al., 2007; HILDEBRAND et al., 2006; KNÖFERL et al., 2001; KNÖFERL et al., 2002; MELDRUM, 2006; MOEINPOUR et al., 2007).

Evidências clínicas mostram que mulheres sob trauma intestinal geram menores concentrações séricas de citocinas inflamatórias, e que isso reduz o índice de falência múltipla de órgãos (FRINK et al., 2007). É interessante notar que em modelo experimental de choque hemorrágico, roedores machos, sob tratamento com estradiol desenvolvem lesões menos intensas (DEITCH et al., 2001). Nesse contexto, fêmeas também preservam melhor os parâmetros hemodinâmicos após o choque hemorrágico (DEITCH et al., 2008a; DEITCH et al., 2008b). De acordo com esses autores é possível que o estradiol exerça efeitos protetores por meio da preservação da circulação sanguínea intestinal.

Durante a I/R intestinal, ocorre redução da taxa de geração de NO e aumento de permeabilidade microvascular no intestino. Em roedores machos, a magnitude do recrutamento celular para o pulmão e das lesões vasculares intestinais depende de alterações (aumento/redução) na atividade das NOS (constitutiva ou induzida) (WARD et al., 2000). Vale lembrar que existem estudos indicando que o estradiol exerce papel protetor da função

endotelial (MA et al., 2001) e que no intestino este esteroide medeia o aumento da expressão de NOS induzida em modelo de I/R intestinal (XIAO et al., 2004). Neste contexto, é razoável supor que os hormônios sexuais femininos possam modular a geração de mediadores envolvidos com a homeostasia intestinal. Na medida em que a I/R intestinal induz recrutamento de células inflamatórias, então os hormônios sexuais femininos podem interferir com a expressão de moléculas de adesão.

Estudos conduzidos por Cavriani et al. (2005) revelaram que a obstrução do fluxo linfático atenua a inflamação pulmonar causada pela I/R intestinal em ratos. Assim, em fêmeas os efeitos nocivos da hipoperfusão intestinal no pulmão, podem ser menos expressivos por causa de uma maior proteção do leito intestinal em gerar mediadores inflamatórios que uma vez transportados pela linfa até os pulmões puderam induzir inflamação pulmonar aguda (ADAMS et al., 2000). Assim, o controle hormonal no compartimento intestinal pode ser relevante para o desencadeamento das lesões em órgãos distantes do local de origem do trauma intestinal (ANANTHAKRISHNAN et al., 2005).

Os efeitos dos hormônios sexuais resultam primariamente da sua interação com receptores localizados em diversos tecidos e células. Basicamente os receptores para estradiol são classificados em  $\alpha$  e  $\beta$ . Tais receptores podem ser encontrados na superfície da membrana celular ou no núcleo. Ao se acoplar com seu receptor ocorre ativação seguida por uma dimerização do receptor, que aumenta sua afinidade com o DNA. Ao se ligar ao DNA, o complexo receptor+DNA recruta uma cascata de coativadores e proteínas para a região promotora dos genes-alvo. Esse tipo de interação do hormônio com o DNA é chamado de via genômica (GOODMAN; GILMAN, 2010). Alguns dos efeitos do estradiol ocorrem após minutos de sua administração. Por isso estes efeitos não podem ocorrer através da transcrição e síntese de proteínas (MEYER; HAAS; BARTON, 2006). Estas ações ocorrem por vias enzimáticas e canais de íons em receptores presentes na membrana celular, esta via é conhecida como não-genômica (BOONVARRATANAKORNKIT; EDWARDS, 2007). Porém, vale ressaltar que os efeitos não-genômicos e genômicos não devem ser separados, uma vez que as ações intra-celulares ativam fatores de transcrição nucleares (BJORNSTROM; SJOBERG, 2005). Além disso, existem evidências da influência do estradiol na expressão de fatores de transcrição envolvidos no processo inflamatório, como o NF-kB e o AP-1 (proteína ativadora 1) após o choque hemorrágico experimental (SHIMIZU et al., 2007).

Os receptores de progesterona são classificados em A e B, que variam sua quantidade e tipo conforme o tecido que se encontra. Estes receptores usam dois promotores distintos

dependentes de estrogênio, permanecem no núcleo como um monômero inativo. Ao se ligar a progesterona formam homo e heterodímeros que se ligam com alta afinidade aos elementos responsivos nos genes-alvo. O subtipo B medeia as ações estimuladoras da progesterona, já o subtipo A inibe a ação de B (GOODMAN; GILMAN, 2010).

Embora ainda não totalmente elucidada a distribuição dos receptores de estradiol no intestino e no pulmão é heterogênea. Neste contexto, existem relatos de que em modelo de trauma seguido de choque hemorrágico os receptores do subtipo  $\alpha$  e  $\beta$  medeiam os efeitos protetores do estradiol no intestino enquanto no pulmão somente os receptores do subtipo  $\beta$  modulam suas ações protetoras (YU; CHAUDRY, 2009).

Tomados em conjunto os dados apresentados indicam que os hormônios sexuais femininos podem interferir com o curso da resposta inflamatória além de exercer importante efeito na homeostasia. Todavia, ainda não existem dados conclusivos acerca do papel desses hormônios sobre a inflamação pulmonar causada pelo evento isquêmico intestinal ou se os hormônios sexuais afetam a capacidade do pulmão de gerar mediadores inflamatórios. Como os mediadores gerados no intestino, durante a isquemia, na reperfusão tem acesso ao pulmão e podem atuar, por exemplo, na interação leucócito-endotélio, na modulação da atividade das células do sistema imune na alteração da matriz extracelular, na geração adicional de mediadores inflamatórios, então mecanismos endógenos que regulem a produção desses fatores podem contribuir para a manutenção da homeostasia pulmonar.

Considerando que nossos estudos convergem para a percepção do pulmão como sensível e propulsor da inflamação sistêmica, então a compreensão dos sensores e sinalizadores endógenos da inflamação após a I/R intestinal, num contexto controlado pelos hormônios sexuais femininos pode ser de interesse.

## 2. CONCLUSÕES

- Os hormônios sexuais femininos protegem o pulmão das repercussões inflamatórias induzidas pela I/R intestinal visto que a remoção dos ovários se relacionou com o aumento de recrutamento celular e da permeabilidade microvascular pulmonar.
- É possível que os efeitos protetores dos hormônios sexuais femininos sejam resultantes de sua modulação na geração pulmonar de IL-1 $\beta$ , IL-10 e VEGF.
- A redução da geração pulmonar de nitritos e das citocinas IL-1 $\beta$  e VEGF depende da presença de estradiol circulante.
- A administração de progesterona induz aumento nos níveis de IL-10 e altera expressão de VCAM e do receptor P2X<sub>7</sub> no endotélio vascular pulmonar, além de prevenir o aumento de células na medula óssea.
- Sugere-se que a geração de sinais perigo (fosfatase alcalina e LDH) e a expressão de ICAM-1 e PECAM-1 em modelo de I/R intestinal depende da ação em conjunto do estradiol e progesterona. Enquanto que a concentração de ácido úrico parece ser modulada apenas pelo estradiol.

Os dados gerados neste estudo apontam para uma possível utilização dos estradiol e progesterona como moduladores da resposta inflamatória decorrente de eventos isquêmicos intestinais.



## REFERÊNCIAS\*

- ABADIE, Y.; BREGEON, F.; PAPAIZIAN, L.; LANGE, F.; CHAILLEY-HEU, B.; THOMAS, P.; DUVALDESTIN, P.; ADNOT, S.; MAITRE, B.; DELCLAUX, C. Decreased VEGF concentration in lung tissue and vascular injury during ARDS. **Eur. Respir. J.**, v. 25, p. 139-146, 2005.
- ABRAHAM, E. Neutrophils and acute lung injury. **Crit. Care Med.**, v. 31, p. S195-S199, 2003.
- ADAMS, C. A.; MAGNOTTI, L. J.; XU, D. Z.; LU, Q.; DEITCH, E. A. Acute lung injury after hemorrhagic shock is dependent on gut injury and sex. **Am. Surg.**, v. 66, p. 905-912, 2000.
- ALBELDA, S. M.; SMITH, C. W.; WARD, P. A. Adhesion molecules and inflammatory injury. **FASEB J.**, v. 8, p. 504-512, 1994.
- AMADO-RODRÍGUEZ, L.; GONZÁLEZ-LÓPEZ, A.; LÓPEZ-ALONSO, I.; AGUIRRE, A.; ASTUDILLO, A.; BATALLA-SOLÍS, E.; BLAZQUEZ-PRIETO, J.; GARCÍA-PRIETO, E.; ALBAICETA, G. M. Anti-inflammatory effects of clarithromycin in ventilator-induced lung injury. **Respir. Res.**, v. 14, p. 52, 2013.
- ANNATHAKRISHNAN, P.; COHEN, D. B.; XU, D. Z.; LU, Q.; FEKETEVA, E.; DEITCH, E. A. Sex hormones modulate distant organ injury in both a trauma/hemorrhagic shock model and a burn model. **Surgery**, v. 137, p. 56-65, 2005.
- ANGELE, M. K.; FRANTZ, M. C.; CHAUDRY, I. H. Gender and sex hormone influence the response to trauma and sepsis - potential therapeutic approaches. **Clinics**, v. 61, p. 479-488, 2006.
- ANGELE, M. K.; SCHWACHA, M. G.; AYALA, A.; CHAUDRY, I. H. Effect of gender and sex hormones on immune responses following shock. **Shock**, v. 14, p. 81-90, 2000.
- AWAD, A. S.; EL-SHARIF, A. A. Curcumin immune-mediated and anti-apoptotic mechanisms protect against renal ischemia/reperfusion and distant organ induced injuries. **Int. Immunopharmacol.**, v. 11, p. 992-998, 2011.
- BANERJEE, A.; MOORE, E. E.; MCLAUGHLIN, N. J.; LEE, L.; JONES, W. L.; JOHNSON, J. L.; NYDAM, T. L.; SILLIMAN, C. C. Hyperosmolarity attenuates TNF- $\alpha$ -mediated proinflammatory activation of human pulmonary microvascular endothelial cells. **Shock**, v. 39, p. 366-372, 2013.
- BARAJA-LÓPEZ, C.; HUIZINGA, J. D.; GERZANICH, V.; ESPINOSA-LUNA, R.; PERES, A. L. P2X-purinoceptors unusual pharmacological neurones from the guinea-pig ileum and their unusual pharmacological properties. **Br. J. Pharmacol.**, v. 119, p. 1341-1548, 1996.

\*De acordo com:

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

- BAUMANN, H.; GAULDIE, J. The acute phase response. **Immunol. Today**, v. 15, p. 74-80, 1994.
- BARON, P.; TRABER, L. D.; TRABER, D. L.; NGUYEN, T.; HOLLYOAK, M.; HEGGERS, J. P.; HERNDON, D. N. Gut failure and translocation following burn and sepsis. **J. Surg. Res.**, v. 57, p. 197-204, 1994.
- BERG, R. D.; OWENS, W. E. Inhibition of translocation of viable *Escherichia coli* from the gastrointestinal tract of mice by bacterial antagonism. **Infect. Immun.**, v. 25, p. 820-827, 1979.
- BERNARD, G. R. Acute respiratory distress syndrome: a historical perspective. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 172, n. 7, p. 798-806, 2005.
- BERNARD, G.R.; ARTIGAS, A.; BRIGAM, K. L.; CARLET, J.; FALKE, L.; HUDSON, L.; LAMY, M.; LEGALL, J. R.; MORRIA, 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.
- BIAN, X. C.; BERTRAND, P. P.; BORNSTEIN, J. C. Descending inhibitory reflexes involve P2X receptor-mediated transmission from interneurons to motor neurons in guinea-pig ileum. **J. Physiol.**, v. 528, p. 551-560, 2000.
- BIANCHI, M. E. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. **J. Leukoc. Biol.**, v. 81, p. 1-5, 2007.
- BIANCHI, M. E. HMGB1 loves company. **J. Leukoc. Biol.**, v. 86, p. 273-276, 2009.
- BIFFL, W. L.; MOORE, E. E. Splanchnic ischaemia/reperfusion and multiple organ failure. **Br. J. Anaesth.**, v. 77, p. 59-70, 1996.
- BOLDT, J.; OSMER, C.; LINKE, L. C.; DAPPER, F.; HEMPELMANN, G. Circulating adhesion molecules in pediatric cardiac surgery. **Anesth. Analg.**, v. 81, p. 1129-1135, 1995.
- BOONYARATANAKORNKIT, V.; EDWARDS, D. P. Receptor mechanisms mediating non-genomic actions of sex steroids. **Semin. Reprod. Med.**, v. 25, p. 139-153, 2007.
- BOOTH, J. W.; TAM, F. W.; UNWIN, R. J. P2 purinoceptors: Renal pathophysiology and therapeutic potential. **Clin. Nephrol.**, v. 78, p. 154-163, 2012.
- 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.

BJORNSTROM, L.; SJOBERG, M. Mechanisms of estrogen receptor signaling: convergence of genomic and nongenomic actions on target genes. **Mol. Endocrinol.**, v. 19, p. 833-842, 2005.

BRAUN, F.; HOSSEINI, M.; WIELAND, E.; SATTLER, B.; MÜLLER, A. R.; FÄNDRICH, F.; KREMER, B.; RINGE, B. Kinetics and localization of interleukin-2, interleukin-6, heat shock protein 70, and interferon gamma during intestinal-reperfusion injury. **Transplant. Proc.**, v. 36, p. 267-269, 2004.

BRAUNE, S.; KLUGE, S. ARDS - an update. **Dtsch. Med. Wochenschr.**, v. 138, p 1019-1022, 2013.

BREITHAUPT-FALLOPA, 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.**, v. 176, p. 195-201, 2012.

BREITHAUPT-FALLOPPA, 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, p. 55-61, 2009.

BURNSTOCK, G.; BROUNS, I.; ADRIAENSEN, D.; TIMMERMANS, J. P. Purinergic signaling in the airways. **Pharmacol. Rev.**, v. 64, 2012.

BURNSTOCK, G. Purinergic signaling and vascular cell proliferation and death. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 22, p. 364-373, 2002.

CAO, Y.; TANG, J.; YANG, T.; MA, H.; YI, D.; GU, C.; YU, S. Cardioprotective effect of ghrelin in cardiopulmonary bypass involves a reduction in inflammatory response. **PloS One**, v. 8, p. 55021, 2013.

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.; 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, p. 330-6, 2005.

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.

CAVRIANI, G. **Avaliação do envolvimento do sistema linfático na inflamação pulmonar decorrente de trauma esplâncnico**. 2007. 150 f. Tese. (Doutorado em Farmacologia) - Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

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.

CARUSO, J. M.; XU, D. Z.; LU, Q.; DAYAL, S. D.; DEITCH, E. A. The female gender protects against pulmonary injury after trauma hemorrhagic shock. **Sug. Infect. (Larchmt)**, v. 2, p. 231-240, 2001.

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.

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.

CHAUDRY, I. H.; SAMY, T. S.; SCHWACHA, M. G.; WANG, P.; RUE, L. W.; BLAND, K. I. Endocrine targets in experimental shock. **The Journal of Trauma**, v. 54, p. 118-25, 2003.

CHEKENI, F. B.; RAVICHANDRAN, K. S. The role of nucleotides in apoptotic cell clearance: implications for disease pathogenesis. **J. Mol. Med. (Berl.)**, v. 89, p. 13-22, 2010.

CHEN, G.; SHI, J.; DING, Y.; YIN, H.; HANG, C. Progesterone prevents traumatic brain injury-induced intestinal nuclear factor kappa B activation and proinflammatory cytokines expression in male rats. **Mediators of Inflammation**, v. 2007, p. 1-7, 2007.

CHEN, J.; YANG, S.; HU, S.; CHOUDHRY, M. A.; BLAND, K. I.; CHAUDRY, I. H. Estrogen prevents intestinal inflammation after trauma-hemorrhage via downregulation of angiotensin II and angiotensin II subtype I receptor. **Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.**, v. 295, p. 1131-1137, 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.

CHI, P. L.; CHEN, Y. W.; HSIAO, L. D.; CHEN, Y. L.; YANG, C. M. HO-1 attenuates IL-1beta-induced cPLA(2) expression via a decrease in NADPH oxidase/ROS/AP-1 activation in human rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. **Arthritis Rheum.**, v. 63, p. 2905-2917, 2012.

CHIAO, C. W.; TOSTES, R. C.; WEBB, R. C. P2X7 receptor activation amplifies lipopolysaccharide-induced vascular hyporeactivity via interleukin-1 beta release. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 326, p. 864-870, 2008.

CHILDS, E. W.; THARAKAN, B.; HUNTER, F. A.; SMYTHE, W. R. 17beta-estradiol mediated protection against vascular leak after hemorrhagic shock: role of estrogen receptors and apoptotic signaling. **Shock**, v. 34, p. 229-235, 2010.

CHOPRA, M. REUBEN, J. S.; SHARMA, A. C. Acute lung injury: apoptosis and signaling mechanisms. **Exp. Biol. Med.**, v. 234, p. 361-371, 2009.

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.

COHEN, M. J.; BROHI, K.; CALFEE, C. S.; RAHN, P.; CHESEBRO, B. B.; CHRISTIAANS, S. C.; CARLES, M.; HOWARD, M.; PITTET, J. F. Early release of high mobility group box nuclear protein 1 after severe trauma in humans: role of injury severity tissue hypoperfusion. **Crit. Care**, v. 13, p. R174, 2009.

CUZZOCREA, S.; RILEY, D. P.; CAPUTI, A. P.; SALVEMINI, D. Antioxidant therapy: a new pharmacological approach in shock, inflammation, and ischemia/reperfusion injury. **Pharmacol Rev.**, v. 53, p. 135-159, 2001.

DAVIDSON, M. T.; DEITCH, E. A.; LU, Q.; OSBAND, A.; FEKETEVA, E.; NEMETH, Z. H.; HASKO, G.; XU, D. Z. A study of the biologic activity of trauma-hemorrhagic shock mesenteric lymph over time and the relative role of cytokines. **Surgery**, v. 136, p. 32-41, 2004.

DE LIMA, F. M.; VITORETTI, L.; COELHO, F.; ALBERTINI, R.; BREITHAUPT-FALOPPA, A. C.; DE-LIMA, W. T.; AIMBIRE, F. Suppressive effect of low-level laser therapy on tracheal hyperresponsiveness and lung inflammation in rat subjected to intestinal ischemia and reperfusion. **Lasers Med. Sci.**, v. 28, p. 551-564, 2013.

DE MARCO, R.; LOCATELLI, F.; SUNYER, J.; BURNEY, P. Differences in incidence of reported asthma related to age in men and women. A retrospective analysis of the data of the European Respiratory Health Survey. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 162, p. 68-74, 2000.

DE OLIVEIRA, A. P. L.; DOMINGOS, H. V.; CAVRIANI, G.; DAMAZO, A. S.; DOS SANTOS FRANCO, A. L.; OLIANI, S. M.; OLIVEIRA-FILHO, R. M.; VARGAFTIG, B. B.; DE LIMA, W. T. Cellular recruitment and cytokine generation in a rat model of allergic lung inflammation are differentially modulated by progesterone and estradiol. **American Journal of Physiology. Cellular Physiology**, v. 293, p. 1120-8, 2007.

DELISSER, H.; BALDWIN, H. S.; ALBELDA, S. M. PECAM-1/CD31 – A multifunctional vascular cell adhesion molecule. **Trends. Cardiovasc. Med.**, v. 151, p. 671-677, 1997.

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, p. 39-47, 2001.

DEITCH, E. A.; CHU, H.; XU DA, Z. Organ blood flow and the central hemodynamic response are better preserved in female, as opposed to the male rats, after trauma-hemorrhagic shock. **J. Trauma**, v. 65, p. 566-572, 2008a.

DEITCH, E. A.; FEKETEOVA, E.; LU, Q.; ZAETS, S.; BEREZINA, T. L.; MACHIEDO, G. W.; HAUSER, C. J.; LIVINGSTON, D. H.; XU, D. Z. Resistance of the female, as opposed to the male, intestine to I/R-mediated injury is associated with increased resistance to gut-induced distant organ injury. **Shock**, v. 29, p. 78-83, 2008b.

DEITCH, E. A.; LIVINGSTON, D. H.; LAVERY, R. F.; MONAGHAN, S. F.; BONGU, A.; MACHIEDO, G. W. Hormonally active women tolerate shock-trauma better than do men: a prospective study of over 4000 trauma patients. **Ann. Surg.**, v. 246, p. 447-53, 2007.

DI, W. L.; LACHELIN, G. C.; MCGARRIGLE, H. H.; THOMAS, N. S.; BECKER, D. L. Oestriol and oestradiol increase cell to cell communication and connexin43 protein expression in human myometrium. **Mol. Hum. Reprod.**, v. 7, p. 671-679, 2001.

DINARELLO, C. A. The role of the interleukin-1-receptor antagonist in blocking inflammation mediated by interleukin-1. **N. Engl. J. Med.**, v. 343, p. 732-734, 2000.

DOUCET, D.; BADAMI, C.; PALANGE, D.; BONITZ, R. P.; LU, Q.; ZU, D. Z.; KANNAN, K. B.; COLORADO, I.; FEINMAN, R.; DEITCH, E. A. Estrogen receptor hormone agonists limit trauma hemorrhage shock-induced gut and lung injury in rats. **PloS One**, v. 25, p. 9421, 2010.

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

EL ETER, E.; AL TUWAIJIRI, A.; HAGAR, H.; ARAFA, M. In vivo and in vitro antioxidant activity of ghrelin: Attenuation of gastric ischemic injury in the rat. **J Gastroenterol. Hepatol.**, v. 22, p. 1791-1799, 2007.

ELICES, M. J.; OSBORN, L.; TAKADA, Y.; CROUSE, C.; LUHOWSKYJ, S.; HEMLER, M. E.; LOBB, R. R. VCAM-1 on activated endothelium interacts with the leukocyte integrin VLA-4 at a site distinct from the VLA-4/fibronectin binding site. **Cell**, v. 60, p. 577-584, 1990.

ELTZCHIG, H. K.; CARMELIET, P. Hypoxia and inflammation. **N. Engl. J. Med.**, v. 364, p. 656-665, 2011.

ESPOSITO, G.; FILOSA, A.; CANTELLI, L.; MAGLIONE, F.; NIOLA, R. Chronic intestinal bleeding because of aneurysm of superior pancreaticoduodenal artery: embolization during angiography. **J. Pediatr. Surg.**, v. 40, p. 59-61, 2005.

FAN, Y.; YE, J.; SHEN, F.; ZHU, Y.; YEGHIAZARIANS, Y.; ZHU, W.; CHEN, Y.; LAWTON, M. T.; YOUNG, W. L.; YANG, G. Y. Interleukin-6 stimulates circulating blood-derived endothelial progenitor cell angiogenesis in vitro. **J. Cereb. Blood Flow Metab.**, v. 28, p. 90-98, 2008.

FERGUSON, N. D.; FRUTOS-VIVAR, F.; ESTEBAN, A.; GORDO, F.; HONRUBIA, T.; PEÑUELAS, O.; ALGORA, A.; GARCÍA, G.; BUSTOS, A.; RODRÍGUEZ, I. Clinical risk conditions for acute lung injury in the intensive care unit and hospital Ward: a prospective observational study. **Crit. Care**, v. 3, p. R96, 2007.

FERRARI, D.; CHIOZZI, P.; FALZONI, S.; HANAU, S.; DI VIRGILIO, F. Purinergic modulation of interleukin-1 beta release from microglial cells stimulated with bacterial endotoxin. **J. Exp. Med.**, v. 185, p. 579-682, 1997.

FISH, E. N. The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses. **Nature Reviews Immunology**, v. 8, p. 737-744, 2008.

FOEX, B. Bacterial translocation in hemorrhagic shock: are we any wiser? **Crit. Care Med.**, v. 33, p. 1166-1167, 2005.

FRINK, M.; THOBE, B. M.; HSIEH, Y. C.; CHOUDHRY, M. A.; SCHWACHA, M. G.; BLAND, K. I.; CHAUDRY, I. H. 17beta-estradiol inhibits keratinocyte-derived chemokine production following trauma-hemorrhage. **American Journal of Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology**, v. 292, p. 585-91, 2007.

FU, X. D.; GARIBALDI, S.; GOPAL, S.; POLAK, K.; PALLA, G.; SPINA, S.; MANNELLA, P.; GENAZZANI, A. R.; GENAZZANI, A. D.; SIMONCINI, T. Dihydroesterone exerts endothelial anti-inflammatory actions decreasing expression of leukocyte adhesion molecules. **Mol. Hum. Reprod.**, v. 18, p. 44-51, 2012.

FURNESS, J. B. Types of neurons in the enteric nervous system. **J. Autonom. Nerv. Syst.**, v. 81, p. 87-96, 2000.

FURNESS, J. B. **The enteric nervous system**. Melbourne: Blackwell, 2006.

GALLEY, H. F.; WEBSTER, N. R. Physiology of the endothelium. **Br. J. Anaesth.**, v. 93, p. 105-113, 2004.

GALLIGAN, J. J.; LEPARD, K. J.; SCHNEIDER, D. A.; ZHOU, X. Multiple mechanisms of fast excitatory synaptic transmission in the enteric nervous system. **J. Auton. Nerv. Syst.**, v. 81, p. 97-103, 2000.

GALLIGAN, J. J. Ligand-gated ion channels in the enteric nervous system. **Neurogastroenterol. Motil.**, v. 14, p. 611-623, 2002.

GALLUCCI, S.; MATZINGER, P. Danger signals: SOS to the immune system. **Curr. Opin. Immunol.**, v. 13, p. 114-119, 2001.

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

GAO, Y. L.; HU, C. L.; SHI, J.; LIAO, X. X. Pulmonary platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1) in rabbits after acute paraquat (PQ) poisoning. **Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue**, v. 23, p. 585-587, 2011.

GASSE, P.; RITEAU, N.; CHARRON, S.; GIRRE, S.; FICK, L.; PÉTRILLI, V.; TSCHOPP, J.; LAGENTE, V.; QUESNIAUX, V. F.; RYFFEL, B.; COUILLIN, I. Uric acid is a danger signal activating NALP3 inflammasome in lung injury inflammation and fibrosis. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 179, p. 904-913, 2009.

GIANNATTASIO, G., OHTA, S.; BOYCE, J. R.; ZING, W.; BALESTRIERI, B.; BOYCE, J. A. The purinergic G protein-coupled receptor 6 inhibits effector T cell activation in allergic pulmonary inflammation. **J. Immunol.**, v. 187, p. 1486-1497, 2011.

GIRN, H. R. S.; AHILATHIRUNAYAGAM, S.; MAVOR, A. I. D.; HOMER-VANNIASINKAM, S. Reperfusion syndrome: cellular mechanisms of microvascular dysfunction and potential therapeutic strategies. **Vascular and Endovascular Surgery**, v. 41, p. 277-293, 2007.

GOLIAS, C.; TSOUTSI, E.; MATZIRIDIS, A.; MAKRIDIS, P.; BATISTATOU, A.; CHARALADOPOULOS, K. Leukocyte and endothelial cell adhesion molecules in inflammation focusing on inflammatory heart disease. **In Vivo**, v. 21, p. 757-769, 2007.

GONG, J.; LI, H. B.; GOU, S.; SHANG, Y.; YAO, S. L. Lipoxin receptor agonist, may be a potential treatment for hemorrhagic shock-induced acute lung injury. **Med. Hypotheses**, v. 79, p. 92-94, 2012.

GOODMAN; GILMAN. Estrogênios e progestinas. Manual de farmacologia e terapêutica. **AMGH Editora Ltda**, v. 9, p. 993-1012, 2010.

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.

GROOTJANS, J.; LENAERTS, K.; DERIKX, J. P. M.; MATTHIJSEN, R. A.; VAN DAM, R. M.; DEJONG, C. H. C.; BUURMAN, W. A. Human intestinal ischemia-reperfusion-induced inflammation characterized. **The American Journal of Pathology**, v. 176, p. 2283-2292, 2010.

GROSSMAN, C. J. Interactions between the gonadal steroids and the immune system. **Science**, v. 227, p. 257-261, 1985.

HAMIDI, S. A.; DICKMAN, K. G.; BERISHA, H.; SAID, S. I.  $17\beta$ -estradiol protects the lung against acute injury: possible mediation by vasoactive intestinal polypeptide. **Endocrinology**, v. 152, p. 4729-4737, 2011.

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.

HATO, S.; URAKAMI, A.; YAMANO, T.; UEMURA, T.; OTA, T.; HIRAI, R.; SHIMIZU, N. Attenuation of liver and lung injury after hepatic ischemia and reperfusion by a cytokine-suppressive agent, FR167653. **Eur. Surg. Res.**, v. 33, p. 202-209, 2001.



HE, G. Z.; ZHOU, K. G.; ZHANG, R.; WANG, Y. K.; CHEN, X. F. Impact of intestinal ischemia/reperfusion and lymph drainage on distal organs in rats. **World J. Gastroenterol.**, v.18, p. 7271-7278, 2012.

HECHLER, B.; LENAIN, N.; MARCHESE, P.; VIAL, C.; HEIM, V.; FREUND, M.; CAZENAVE, J. P.; CATTANEO, M.; RUGGERI, Z. M.; EVANS, R.; GACHET, C. A role of the fast ATP-gated P2X1 cation channel in thrombosis of small arteries in vivo. **J. Exp. Med.**, v. 198, p. 661-667, 2003.

HEREK, O.; YILMAZ, M.; DEMIR, S.; AKBULUT, M. The effects of intestinal ischemia on the levels of serum immunoglobulin A in rats. **Pediatr. Surg. Int.**, v. 18, p. 601-604, 2003.

HILDEBRAND, F.; HUBBARD, W. J.; CHOUDHRY, M. A.; THOBE, B. M.; PAPE, H. C.; CHAUDRY, I. H. Effects of 17 $\beta$ -estradiol and flutamide on inflammatory response and distant organ damage following trauma-hemorrhage in metaestrus females. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 80, p. 759-765, 2006.

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, p. 1723-1728, 1992.

HOGG, M. E.; VAVRA, A. K.; BANERJEE, M. N.; MARTINEZ, J.; JIANG, Q.; KEERFER, L. K.; CHAMBON, P.; KIBBE, M. R. The role of estrogen receptor  $\alpha$  and  $\beta$  in regulating vascular smooth muscle cell proliferation is based on sex. **J. Surg. Res.**, v. 173, p. 1-10, 2012.

HSIEH, Y. H.; MCCARTNEY, K.; MOORE, T. A.; THUDYIL, J.; GELDERBLUM, M.; MANZANERO, S.; ARUMUGAM, T. V. Intestinal ischemia-reperfusion injury leads to inflammatory changes in the brain. **Shock**, v. 36, p. 424-430, 2011.

HSU, J. T.; YEH, H. C.; CHEN, T. H.; KOU, C. J.; LIN, C. J.; CHIANG, K. C.; YEH, T. S.; HWANG, T. L.; CHAUDRY, I. I. Role of Akt/OH-1 pathway in estrogen-mediated attenuation of trauma-hemorrhage-induced lung injury. **J. Surg. Res.**, v. 182, p. 319-329, 2013.

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.

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, S.; NAKAO, A.; KISHIMOTO, W.; MURAKAMI, H.; HARADA, A.; NONAMI, T.; TAKAGI, H. LFA-1 (CD11a/CD18) and ICAM-1 (CD54) antibodies attenuate superoxide anion release from polymorphonuclear leukocytes in rats with experimental acute pancreatitis. **Pancreas**, v. 12, p. 183-188, 1996.

ITOH, H.; YAGI, M.; HASEBE, K.; FUSHIDA, S.; TANI, T.; HASHIMOTO, T.; SHIMIZU, K.; MIWA, K. Regeneration of small intestinal mucosa after acute ischemia-reperfusion injury. **Dig. Dis. Sci.**, v. 47, p. 2704-2710, 2002.

IWASAKI, A.; MEDZHITOV, R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. **Science**, v. 327, p. 291-295, 2010.

JAESCHKE, H.; WOOLBRIGHT, B. L. Current strategies to minimize hepatic ischemia-reperfusion injury by targeting reactive oxygen species. **Transplant. Rev.**, v.26, p. 103-114, 2012.

JAMES, I. A.; CHEN, C. L.; HUANG, G.; ZHANG, H. Y.; VENDEL, M.; BESNER, G. E. HB-EGF protects the lungs after intestinal ischemia/reperfusion injury. **J. Surg. Res.**, v. 163, p. 86-95, 2010.

KALLEL, L.; BOUBAKER, J.; LOUZIR, H.; BEN AHMED, M.; SASSI, A.; BOUBAKER, S.; ZOUARI, B.; FILALI, A. Colonic expression of gamma-interferon and interleukin-10 in Crohn's disease and ulcerative colitis. **Presse. Med.**, v. 34, p. 8-12, 2005.

KAN, W. H.; HSU, J. T.; SHAWACHA, M. G.; CHOUDHRY, M. A.; BLAND, K. L.; CHAUDRY, I. H. Estrogen ameliorates trauma-hemorrhage-induced lung injury via endothelial nitric oxide synthase-dependent activation of protein kinase G. **Ann. Surg.**, v. 248, p. 294-302, 2008.

KLEEMANN, R.; ZADELAAR, S.; KOOISTRA, T. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice. **Cardiovascular Research**, v. 79, p. 360-376, 2008.

KNÖFERL, M. W.; ANGELE, M. K.; DIODATO, M. D.; SCHWACHA, M. G.; AYALA, A.; CIOFFI, W. G.; BLAND, K. I.; CHAUDRY, I. H. Female sex hormones regulate macrophage function after trauma-hemorrhage and prevent increased death rate from subsequent sepsis. **Annals of Surgery**, v. 235, p. 105-112, 2002.

KNÖFERL, M. W.; JARRAR, D.; ANGELE, M. K.; AYALA, A.; SCHWACHA, M. G.; BLAND, K. I.; CHAUDRY, I. H. 17beta-estradiol normalizes immune responses in ovariectomized females after trauma-hemorrhage. **American Journal of Physiology. Cellular Physiology**, v. 281, p. 1131-1138, 2001.

KOH, H.; TASAKA, S.; HASEGAWA, N.; YAMADA, W.; SHIMIZU, M.; NAKAMURA, M.; YONEMARU, M.; IKEDA, E.; ADACHI, Y.; FUJISHIMA, S.; YAMAGUCHI, K.; ISHIDA, A. Protective role of vascular endothelial growth factor in endotoxin induced acute lung injury in mice. **Resp. Res.**, v. 8, p. 60, 2007.

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.; 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.

KOYAMA, S.; TAKAGI, H.; OTANI, A.; OH, H.; NISHIMURA, K.; HONDA, Y. Inhibitory mechanism of vascular endothelial growth factor (VEGF) by bucillamine. **Br. J. Pharmacol.**, v. 137, p. 901-909, 2002.

KÜCÜKAYDIN, M.; KOCAOGLU, C.; KÖKSAL, F.; KONTAS, O. Detection of intestinal bacterial translocation in subclinical ischemia-reperfusion using the polymerase chain reaction technique. **J. Pediatr. Surg.**, v. 35, p. 41-43, 2000.

LAPCHAK, P. H.; IOANNOU, A.; KANNAN, L.; RANI, P.; DALLE LUCCA, J. J.; TSOKOS, G. C. Platelet-associated cd40/cd154 mediates remote tissue damage after mesenteric ischemia/reperfusion injury. **PLoS ONE**, v. 7, p. e32260, 2012.

LASKIN, D. L.; SUNIL, V. R.; GARDNER, C. R.; LASKIN, J. D. Macrophages and tissue injury: agents of defense or destruction? **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.** v. 51, p. 267-288, 2011.

LESER, H. G.; GROSS, V.; SCHEIBENBOGEN, C.; HEINISCH, A.; SALM, R.; LAUSEN, M.; RÜCKAUER, K.; ANDRESEN, R.; FARTHMAN, E. H.; SCHÖLMERICH, J. Elevation of serum interleukin-6 concentration precedes acute-phase response and reflects severity in acute pancreatitis. **Gastroenterology**, v. 101, p. 782-785, 1991.

LI, H. B.; WANG, G. Z.; GONG, J.; WU, Z. Y.; GOU, S.; LI, B.; LIU, M.; JI, Y. D.; TANG, M.; YUAN, S. Y.; SHANG, Y.; YAO, S. L. BML-111 attenuates hemorrhagic shock-induced acute lung injury through inhibiting activation of mitogen-activated protein kinase pathway in rats. **J. Surg. Res.**, 2013. [Epub ahead of print]

LI, X. J.; HE, R. F.; LI, S.; LI, X. J.; LI, D. L. Effects of progesterone on learning and memory and P2X7 receptor expression in the hippocampus after global cerebral ischemia/reperfusion injury in rats. **Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhj.**, v. 28, p. 472-475, 2012.

LIANG, C. J.; WANG, S. H.; CHEN, Y. H.; CHANG, S. S.; HWANG, T. L. Viscolin reduces VCAM-1 expression in TNF-alpha-treated endothelial cells via the JNK-NF-kappaB and ROS pathway. **Free Radic. Biol. Med.**, v. 51, p. 1337-1346, 2011.

LIN, C. C.; LEE, C. W.; CHU, T. H.; CHENG, C. Y.; LUO, S. F. Transactivation of Src. PDGF receptor, and Akt is involved in IL-1beta-induced ICAM-1 expression in A549 cells. **J. Cell Physiol.**, v. 211, p. 771-780, 2007.

LINDESTROM, L.; EKBLAD, E. Structural and neuronal changes in rat ileum after ischemia with reperfusion. **Dig. Dis. Sci.**, v. 49, p. 1212-1222, 2004.

LIGEIRO DE OLIVEIRA, A. P.; OLIVEIRA-FILHO, R. M.; DA SILVA, Z. L.; BORELLI, P.; TAVARES DE LIMA, W. Regulation of allergic lung inflammation in rats: interaction between estradiol and corticosterone. **Neuroimmunomodulation**, v. 11, p. 20-27, 2004.

LIU, C.; ZHANG, H.; CHENG, P. Y.; ZHOU, F. C. The influence of pre-B-cell colony enhancing factor on adhesive molecule in pulmonary cells in rats with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. **Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue**, v. 25, p. 159-163, 2013.

LOONEY, M. R.; NGUYEN, J. X.; HU, Y.; VAN ZIFFLE, J. A.; LOWELL, C. A.; MATTHAY, M. A. Platelet depletion and aspirin treatment protect mice in a two-event model of transfusion-related acute lung injury. **J. Clin. Invest.**, v, 119, p. 3450-3461, 2009.

LU, Y. Z.; WU, C.C; HUANG, Y. C.; HUANG, C. Y.; YANG, C. Y.; LEE, T. C.. CHEN, C. F.; YU, L. C.; Neutrophil priming by hypoxic preconditioning protects against epithelial barrier damage and enteric bacterial translocation in intestinal ischemia/reperfusion. **Lab. Invest.**, v. 92, p. 783-796, 2012.

LUHR, O.R.; ANTONSEN, K.; KARLSSON, M.; AARDAL, S.; THORSTEINSSON, A.; FROSTELL, C.G.; BONDE, J. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. The ARF Study Group. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v.159, p. 1849-1861, 1999.

LUTZ, J.; THURMEL, K.; HEEMANN, U. Anti-inflammatory treatment strategies for ischemia/reperfusion injury in transplantation. **Journal of Inflammation**, v.7, p. 1-8, 2010.

MA, X. L.; GAO, F.; CHEN, J.; CHRISTOPHER, T. A.; LOPEZ, B. L.; OHLSTEIN, E. H.; YUE, T. Endothelial protective and antishock effects of a selective estrogen receptor modulator in rats. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 280, p. 876-884, 2001.

MAÎTRE, B.; MEKONTSO-DESSAP, A.; HABIBI, A.; BACHIR, D.; PARENT, F.; GODEAU, B.; GALACTEROS, F. Pulmonary complications in adult sickle cell disease. **Rev. Mal. Respir.**, v. 28, p.129-137, 201.

MARDI, K.; KAUSHAL, V. Cryptococcal mesenteric lymphadenitis in an immunocompromised host. **Indian J. Sex Transm. Dis.**, v. 33, p. 60-61, 2012.

MATSUO, S.; YANG, W. L.; AZIZ, M.; JACOB, A.; WANG, P. Cyclic arginine-glycine-aspartate attenuates acute lung injury in mice after intestinal ischemia/reperfusion. **Crit. Care**, v. 29, p. 17-19, 2013.

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.

MCCORD, J. M. Oxygen-derived free radicals in post ischemic tissue injury. **N. Engl. J. Med.**, v. 312, p. 159-163, 1985.

MCDONALD, B.; PITTMAN, K.; MENEZES, G. B.; HIROTA, S. A.; SLABA, I.; WATERHOUSE, C. C.; BECK, P. L.; MURUVE, D. A.; KUBES, P. Intravascular danger signals guide neutrophils to sites of sterile inflammation. **Science**, v. 330, p. 362-566, 2010.

MEES, S. T.; GWINNER, M.; MARX, K.; FAENDRICH, F.; SCHROEDER, J.; HAIER, J.; KAHLKE, V. Influence of sex and age on morphological organ damage after hemorrhagic shock. **Shock**, v. 29, p. 670-674, 2008.

MEHTA, D.; MALIK, A. B. Signaling mechanisms regulating endothelial permeability. **Physiol. Rev.**, v. 86, p. 279-367, 2006.

MELDRUM, D. R. Estrogen increases protective proteins following trauma and hemorrhage. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Corporate Physiology*, v. 290, p. 809-811, 2006.

MENGER, M. D.; RÜCKER, M.; VOLLMAR, B. Capillary dysfunction in striated muscle ischemia/reperfusion: on the mechanisms of capillary “no-reflow”. *Shock*, v. 8, p. 2-7, 1997.

MEYER, M. R.; HAAS, E.; BARTON, M. Gender differences of cardiovascular disease: new perspectives for estrogen receptor signaling. *Hypertension*, v. 47, p. 1019-1026, 2006.

MILBERG, J. A.; DAVIS, D. R.; STEINBERG, K. P.; HUDSON, L. D. Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983-1993. *JAMA*, v. 273, p. 306-309, 1995.

MISHRA, A.; CHINTAGARI, M. R.; GUO, Y.; WENG, T.; SU, L.; LIU, L. Purinergic P2X<sub>7</sub> receptor regulates lung surfactant secretion in a paracrine manner. *J. Cell Science*, v. 124, p. 657-668, 2011.

MIYAGI, M.; AOYAMA, H.; MORISHITA, M.; IWAMOTO, Y. Effects of sex hormones on chemotaxis of human peripheral polymorphonuclear leukocytes and monocytes. *J. Periodontol.*, v. 63, p. 28-32, 1992.

MOEINPOUR, F.; CHOUDHRY, M. A.; KAWASAKI, T.; TIMARES, L.; SCHWACHA, M. G.; BLAND, K. I.; CHAUDRY, I. H. 17beta-estradiol normalizes Toll receptor 4, mitogen activated protein kinases and inflammatory response in epidermal keratinocytes following trauma-hemorrhage. *Molecular Immunology*, v. 44, p. 3317-3323, 2007.

MOLLEN, K. P.; ANAND, R. J.; TSUNG, A.; PRINCE, J. M.; LEVY, R. M.; BILLIAR, T. R. Emerging paradigm: toll-like receptor 4-sentinel for the detection of tissue damage. *Shock*, v. 26, p. 430-437, 2006.

MOORE, F. A.; MOORE, E. E.; POGGETTI, R.; MCANENA, O. J.; PETERSON, V. M.; ABERNATHY, C. M.; PARSONS, P. E. Gut bacterial translocation via the portal vein: a clinical perspective with major torso trauma. *J. Trauma*, v. 31, p. 629-636, 1991.

MOORE, F. A.; MOORE, E. E.; POGGETTI, R. S.; READ, R. A. Postinjury shock and early bacteremia. A lethal combination. *Arch. Surg.*, v. 127, p. 893-897, 1992.

MORAES, L. B.; MURAKAMI, A. H. F.; FONTES, B.; POGGETTI, R. S.; ROOIJEN, N.; YOUNES, R. N.; HEIMBECKER, A. M. C. BIROLINI, D. Gut ischemia/reperfusion induced acute lung injury is an alveolar macrophage dependent event. *The Journal of Trauma*, v. 64, p. 1196-1201, 2008.

MOSSER, D. M.; ZHANG, X. Interleukin-10: new perspectives on an old cytokine. *Immunol. Rev.*, v. 226, p. 205-218, 2008.

MUELLER, M. D.; VIGNE, J. L.; MINCHENKO, A.; LEBOVIC, D. I.; LEITMAN, D. C.; TAYLOR, R. N. Regulation of vascular endothelial growth factor (VEGF) gene transcription by estrogen receptors alpha and beta. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, v. 97, p. 10972-10977, 2000.

MULLER, W. A.; WEIGL, S. A.; DENG, X.; PHILLIPS, D. M. PECAM-1 is required for transendothelial migration of leukocytes. **J. Exp Med.**, v. 178, p. 449-460, 1993.

MURA, M.; HAN, B.; 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, p. 130, 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.

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, p. 937-942, 2004.

NATHAN, C. Role of iNOS in human host defense. **Science**, v. 30, p. 1874-1875, 2006.

NEWMAN, P. J.; BERNDT, M. C.; GORSKI, J.; WHITE, J. C.; LYMAN, S.; PADDOCK, C.; MULLER, W. A. PECAM-1 (CD31) cloning and relation to adhesion molecules of the immunoglobulin gene superfamily. **Science**, v. 247, p. 1219-1222, 1990.

NEWTON, K.; DIXIT, .V. M. Signaling in innate immunity and inflammation. **Cold. Spring Harb. Perspect. Biol.**, v. 4, 2012.

NORTH, A. R. Molecular physiology of P2X receptors. **Physiol. Rev.**, v. 82, p. 1013-1067, 2002.

NOWAK-MACHEN, M.; SCHMELZLE, M.; HANIDZIAR, D.; JUNGER, W.; EXLEY, M.; OTTERBEIN, L.; WU, Y.; CSIZMADIA, E.; DOHERTY, G.; SITKOVSKY, M.; ROBSON, S. C. Pulmonary natural killer T cells play an essential role in mediating hyperoxic acute lung injury. **Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.**, v. 48, p. 601-609, 2013.

O'SULLIVAN, B.; THOMAS, R. Recent advances on the role of CD40 and dendritic cells in immunity and tolerance. **Current Opinion in Hematology**, v. 10, p. 272-278, 2003.

OHKUBO, H.; ITO, Y.; MINAMINO, T.; MISHIMA, T.; HIRATA, M.; HOSONO, K.; SHIBUYA, M.; YOKOMIZO, T.; SHIMIZU, T.; WATANABE, M.; MAJIMA, M.; Leukotriene B4 type-1 receptor signaling promotes liver repair after hepatic ischemia/reperfusion injury through the enhancement of macrophage recruitment. **FASEB J.**, 2013.

OLSEN, N. J.; KOVACS, W. J. Gonadal steroids and immunity. **Endocr. Rev.**, v. 17, p. 369-384, 1996.

OSBORN, L.; HESSION, C.; TIZARD, R.; VASSALLO, C.; LUHOWSKYJ, S.; CHI-ROSSO, G.; LOBB, R. Direct expression cloning of vascular cell adhesion molecule 1, a cytokine-induced endothelial protein that binds to lymphocytes. **Cell**, v. 59, p. 1203-1211, 1989.

OTSUKI, M.; SAITO, H.; XU, X.; SUMITANI, S.; KOUHARA, H.; KISHIMOTO, T.; KASAYAMA, S. Progesterone, but not medroxyprogesterone, inhibits vascular cell adhesion molecule-1 expression in human vascular endothelial cells. **Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.**, v. 21, p. 243-248, 2001.

PAMUK, O. N.; LAPCHAK, P. H.; RANI, P.; PINE, P.; DALLE LUCCA, J. J.; TSOKOS, G. C. Spleen tyrosine kinase inhibition prevents tissue damage after ischemia-reperfusion. **Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.**, v. 299, p. 391-399, 2010.

PATEL, B. V.; WILSON, M. R.; O'DEAK, P.; TAKATA, M. TNF-induced death signaling triggers alveolar epithelial dysfunction in acute lung injury. **J. Immunol.**, v. 190, p. 274-282, 2013.

PATI, S.; GERBER, M. H.; MENGE, T. D.; WATAHA, K. A.; ZHAO, Y.; BAUMGARTNER, J. A.; ZHAO, J.; LETORNEAU, P. A.; HUBY, M. P.; BAER, L. A.; SALSURY, J. R.; KOZAR, R. A.; WADE, C. E.; WALKER, P. A.; DASH, P. K.; COX, C. S. Jr.; DOURSOUT, M. F.; HOLCOMB, J. B. Bone marrow derived mesenchymal stem cells inhibit inflammation and preserve vascular endothelial integrity in the lungs after hemorrhagic shock. **PloS One**, v. 6, p. 25171, 2011.

PAULINO, A. S.; PALOMBIT, K.; CAVRIANI, G.; DE LIMA, W. T.; MIZUNO, M. S.; MAROSTI, A. R.; DA SILVA, M. V.; GIROTTI, P. A.; LIBERTI, E. A.; CASTELUCCI, P. Effects of ischemia and reperfusion on P2X2 receptor expressing neurons of the rat ileum enteric nervous system. **Digestive Diseases and Sciences**, 2011.

PARKS, D. A.; GRANGER, D. N. Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. **Am. J. Physiol.**, v.250, p.G749-G753, 1986.

PIAO, D. X.; JIANG, H. C.; KOSAKA, M.; SHIBATA, T.; OHTSUKA, A.; MURAKAMI, T. Cytoplasmic delayed neuromal death in the myenteric plexus of the rat small intestine after ischemia. **Archives of histology and Cytology**, v. 62, p. 383-392, 1999.

PIERCY, K. T.; DONNELL, R. L.; KIRKPATRICK, S. S.; TIMARAN, C. H.; STEVENS, S. L.; FREEMAN, M. B.; GOLDMAN, M. H. Effects of estrogen, progesterone, and combination exposure on interleukin-1 beta-induced expression of VCAM-1, ICAM-1, PECAM, and E-selectin by human female iliac artery endothelial cells. **J. Surg. Res.**, v. 105, p. 215-219, 2002.

PITTMAN, K.; KUBES, P. Damage-associated molecular patterns control neutrophil recruitment. **J. Innate Immun.**, 2013. [Epub ahead of print]

PONTELL, L.; SHARMA, P.; RIVERA, L. R.; THACKER, M.; TAN, Y. H.; BROCK, J. A.; FURNESS, J. B. Damaging effects of ischemia/reperfusion on intestinal muscle. **Cell. Tissue Res.**, v. 343, p. 411-419, 2011.

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.

RAJAMÄKI, K.; NORDSTRÖM, T.; NURMI, K.; AKERMAN, K. E.; KOVANEN, P. T.; OÖRNI, K.; EKLUND, K. K.; Extracellular acidosis is a novel danger signal alerting innate immunity via the NLRP3 inflammasome. **J. Biol. Chem.**, 2013. [Epub ahead of print]

RAJU, R.; CHAUDRY, I. H. Sex steroids/receptor antagonist: their use as adjuncts after trauma-hemorrhage for improving immune/cardiovascular responses and for decreasing mortality from subsequent sepsis **Anesth. Analg.**, v. 107, p. 159-166, 2008.

REMICK, D. G.; BOLGOS, G. R.; SIDDIQUI, J.; SHIN, J.; NEMZEK, J. A. Six at six: interleukin-6 measured 6 h after the initiation of sepsis predicts mortality over 3 days. **Shock.**, v. 17, p. 462-467, 2002.

ROLAND, C. L.; HARKEN, A. H.; SARR, M. G.; BARNETT, C. C. ICAM-1 expression determines malignant potential of cancer. **Surgery**, v. 141, p. 705-707, 2007.

RITEAU, N.; GASSE, P.; FAUCONNIER, L.; GOMBAULT, A.; COUEGNAT, M.; FICK, L.; KANELLOPOULOS, J.; QUESNIAUX, V. F.; MARCHAND-ADAM S; CRESTANI, B.; RYFFEL, B.; COUILLIN, I. Extracellular ATP is a danger signal activating P2X7 receptor in lung inflammation and fibrosis. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 182, p. 774-783, 2010.

RUBENFELD, G. D.; CALDWELL, E.; PEABODY, E.; WEAVER, J.; MARTIN, D. P.; NEFF, M.; STERN, E. J.; HUDSON, L. D. Incidence and outcomes of acute lung injury. **N. Engl. J. Med.**, v. 353, p. 1685-1693, 2005.

SALAMA, A. D.; PUSEY, C. D. Shining a LAMP on pauci-immune focal segmental glomerulonephritis. **Kidney Int.**, v. 76, p. 15-17, 2009.

SALLUSTO, F.; CELLA, M.; DANIELI, C.; LANZAVECCHIA, A. Dendritic cells use macropinocytosis and the mannose receptor to concentrate macromolecules in the major histocompatibility complex class II compartment: downregulation by cytokines and bacterial products. **J. Exp. Med.**, v. 182, p. 389-400, 1995.

SCALIA, R.; LEFER, A. M. In vivo regulation of PECAM-1 activity during acute endothelial dysfunction in the rat mesenteric microvasculature. **J. Leukoc. Biol.**, v. 64, p. 163-169, 1998.

SCARABELLI, T. M.; PASINI, E.; STEPHANOU, A.; COMINI, L.; CURELLO, S.; RADDINO, R.; FERRARI, R.; KNIGHT, R.; AND 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.

SCHNURR, M.; THEN, F.; GALAMBOS, P.; SCHOLZ, C.; SIEGMUND, B.; ENDRES, S.; EIGLER, A. Extracellular ATP and TNF-alpha synergize in the activation and maturation of human dendritic cells. **J. Immunol.**, v. 165, p. 4704-4709, 2000.

SCHRODER, J.; KAHLKE, V.; BOOK, M.; STUBER, F. Gender differences in sepsis: genetically determined? **Shock**, v. 14, p. 307-310, 2000.

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



SERHAN, C. N.; CHIANG, N.; VAN DYKE, T. E. Resolving inflammation: dual anti-inflammatory and pro-resolution lipid mediators. **Nat. Rev. Immunol.**, v. 8, p. 349-61, 2008

SHARAWY, N.; PAVLOVIC, D.; WENDT, M.; CERNY, V.; LEHMANN, C. Evaluation of the effects of gender and estradiol treatment on the intestinal microcirculation during experimental sepsis. **Microvasc. Res.**, v. 82, p. 397-403, 2011.

SHIMIZU, T.; YU, H. P.; SUZUKI, T.; SZALAY, L.; HSIEH, Y. C.; CHOUDHRY, M. A.; BLAND, K. I.; CHAUDRY, I. H. The role of estrogen receptor subtypes in ameliorating hepatic injury following trauma-hemorrhage. **J. Hepatol.**, v. 46, p. 1047-54, 2007.

SIFRI, C. Z.; COHEN, D.; ANANTHAKRISHNAN, P.; WANG, L.; KAISER, V. L. Sex hormones affect bone marrow dysfunction after trauma and hemorrhagic shock. **Crit. Care Med.**, v. 35, p. 864-869, 2007.

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, C. O.; SANTORO, G. F.; FIGLIUOLO, V. R.; NANINI, H. F.; DE SOUZA, H. S.; CASTELO-BRANCO, M. T.; ABALO, A. A; PAIVA, M. M.; COUTINHO, C. M.; COUTINHO-SILVA, R. Extracellular ATP induces cell death in human intestinal epithelial cells. **Biochim. Biophys. Acta.**, v. 1820, p. 1867-1878, 2012.

SOUZA, J. A.; POGGETTI, R. S.; FONTES, B.; BIROLINI, D. Gut ischemia and reperfusion activates lung macrophage for TNF and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> production. **J. Trauma**, v. 49, p. 232-236, 2000.

SPERRY, J. L.; NATHENS, A. B.; FRANKEL, H. L.; VANEK, S. L.; MOORE, E. E.; MAIER, R. V.; MINEI, J. P. Characterization of the gender dimorphism after injury and hemorrhagic shock: are hormonal differences responsible? **Crit. Care Med.**, v. 36, p. 1838-1845, 2008.

SPEYER, C. L.; RANCILIO, N. J.; MCCLINTOCK, S. D.; CRAWFORD, J. D.; GAO, H.; SARMA, J. V.; WARD, P. A. Regulatory effects of estrogen on acute lung inflammation in mice. **Am. J. Physiol. Cell Physiol.**, v. 288, p. 881-890, 2005.

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.

STANGL, V.; BAUMANN, G.; STANGL, K. Coronary atherogenic risk factors in women. **Eur. Heart. J.**, v. 23, p. 1738-1752, 2002.

STEINBERG, K. P.; HUDSON, L. D. Acute lung injury and acute distress syndrome. the clinical syndrome. **Clin. Chest. Med.**, v. 21, p. 401-417, 2000.

SÖZEN, S.; KISAKÜREK, M.; YILDIZ, F.; GÖNÜLTAS, M.; DINÇEL, A. S. The effects of glutamine on hepatic ischemia reperfusion injury in rats. **Hippokratia**, v. 15, p. 160-166, 2011.

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.

TAGER, A. M.; LACAMERA, P.; SHEA, B. S.; CAMPANELLA, G. S.; SELMAN, M.; ZHAO, Z.; POLOSUKHIN, V.; WAIN, J.; KARIMI-SHAH, B. A.; KIM, N. D.; HART, W. K.; PARDO, A.; BLACKWELL, T. S.; XU, Y.; CHUN, J.; LUSTER, A. D. The lysophosphatidic acid receptor LPA1 links pulmonary fibrosis to lung injury by mediating fibroblast recruitment and vascular leak. **Nat. Med.**, v. 14, p. 45-54, 2008.

TAKAYAMA, M.; ISHIBASHI, M.; ISHII, H.; KURAKI, T.; NISHIDA, T.; YOSHIDA, M. Effects of neutrophil elastase inhibitor (ONO-5046) on lung injury after ischemia-reperfusion. **J. Appl. Physiol.**, v. 91, p. 1800-1807, 2001.

THAUNAT, O. Sterile inflammatory response to ischemia-reperfusion injury: immediate and long term consequences on graft function. **Bull. Acad. Natl. Med.**, v. 195, p. 847-859, 2011.

THICKETT, D. R.; ARMSTRONG, L.; MILLAR, A. B. A role for vascular endothelial growth factor in acute and resolving lung injury. **Am. J. Respir. Crit. Care Med.**, v. 166, p. 1332-1337, 2002.

TUTTOLOMONDO, A.; DI SCIACCA, R.; DI RAIMONDO, D.; RENDA, C.; PINTO, A.; LICATA, G. Inflammation as a therapeutic target in acute ischemic stroke treatment. **Curr. Top. Med. Chem.**, v. 9, p. 1240-1260, 2009.

TURNAGE, R.H.; GUICE, K. S.; OLDHAM, K. T. Endotoxemia and remote organ injury following intestinal reperfusion. **J. Surg. Res.**, v. 56, p. 571, 1994.

TÜRÜT, H.; KURUTAS, E. B.; BULBULOGLU, E.; YASIM, A.; OZKAYA, M.; ONDER, A.; IMREK, S. S. Zinc aspartate alleviates lung injury induced by intestinal ischemia-reperfusion in rats. **J. Surg. Resp.**, v.151, p. 62-67, 2009.

VICTONI, T.; COELHO, F. R.; SOARES, A. L.; DE FREITAS, A.; SECHER, T.; GUABIRABA, R.; ERARD, F.; DE OLIVEIRA-FILHO, R. M.; VARGAFTIG, B. B.; LAUVAUX, G.; KAMAL, M. A.; RYFFEL, B.; MOSER, R.; TAVARES-DE-LIMA, W. Local and remote tissue injury upon intestinal ischemia and reperfusion depends on the TLR/MyD88 signaling pathway. **Med. Microbiol. Immunol.**, v. 199, p. 35-42, 2010.

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

WANG, H.; ZHANG, W.; LUGEN, Z.; ZHU, W.; LI, Q.; LI, J. Bifidobacteria may be beneficial to intestinal microbiota and reduction of bacterial translocation in mice following ischaemia and reperfusion injury. **British Journal of Nutrition**, p. 1-9, 2012.

WANG, J.; ZHAO, Y.; LIU, C.; JIANG, C.; ZHAO, C.; ZHU, Z. Progesterone inhibits inflammatory response pathways after permanent middle cerebral artery occlusion in rats. **Mol. Med. Rep.**, v. 4, p. 319-324, 2011.

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.

WARE, L. B.; MATTHAY, M. A. The acute respiratory distress syndrome. **N. Engl. J. Med.**, v. 342, p. 1334-1349, 2000.

WAREHAM, K.; VIAL, C.; WYKES, R. C.; BRADDING, P.; SEWARD, E. P. Functional evidence for the expression of P2X<sub>1</sub>, P2X<sub>4</sub> and P2X<sub>7</sub> receptors in human lung mast cells. **Br. J. Pharmacol.**, v. 157, p. 1215-1224, 2009.

WAXMAN, K. Shock: ischemia, reperfusion, and inflammation. **New Horiz.**, v. 4, p. 153-160, 1996.

WU, Y. H.; CHUANG, S. Y.; HONG, W. C.; LAI, Y. J.; CHANG, G. J.; PANG, J. H. Berberine reduces leukocyte adhesion to LPS-stimulated endothelial cells and VCAM-1 expression both in vivo and in vitro. **Int. J. Immunopathol. Pharmacol.**, v. 25, p. 741-750, 2012.

XIA, Y. C.; REDHU, N. S.; MOIR, L. M.; KOZIOL-WHITE, C.; AMMIT, A. J.; AL-ALWAN, L.; CAMORETTI-MERCADO, B.; CLIFFORD, R. L. Pro-inflammatory and immunomodulatory functions of airway smooth muscle: emerging concepts. **Pulmonary Pharmacology & Therapeutics**, 2012.

XIA, G.; MARTIN, A. E.; BESNER, G. E. Heparin-binding EGF-like growth factor downregulates expression of adhesion molecules and infiltration of inflammatory cells after intestinal ischemia/reperfusion injury. **J. Pediatr. Surg**, v. 38, p. 434-439, 2003.

XIAO, X.; LIU, D.; ZHENG, S.; FU, J.; ZHANG, H.; CHEN, L. Protective effect of estrogen on intestinal ischemia-reperfusion injury in pubertal rats. **J. Pediatr. Surg.**, v. 39, p. 1828-31, 2004.

XING, H. C.; LI, L. J.; XU, K. J.; SHEN, T.; CHEN, Y. B.; SHENG, J. F.; YU, Y. S.; CHEN, Y. G. Intestinal microflora in rats with ischemia/reperfusion liver injury. **J. Zhejiang. Univ. Sci. B.**, v. 6, p. 14-21, 2005.

YATES, M. A.; LI, Y.; CHLEBECK, P.; PROCTOR, T.; VANDENBARK, A. A.; OFFNER, H. Progesterone treatment reduces disease severity and increases IL-10 in experimental autoimmune encephalomyelitis. **J. Neuroimmunol.**, v. 220, p. 136-139, 2010.

YEN, F. L.; TSAI, M. H.; YANG, C. M.; LIANG, C. J.; LIN, C. C.; CHIANG, Y. C.; LEE, H. C.; KO, H. H.; LEE, C. W. Curcumin nanoparticles ameliorate ICAM-1 expression in TNF- $\alpha$ -treated lung epithelial cells through p47 (phox) and MAPKs/AP-1 pathways. **PloS One**, v. 8, p. 63845, 2013.

YU, H. P.; CHAUDRY, I. H. The role of estrogen and receptor agonists in maintaining organ function after trauma-hemorrhage. **Shock**, v. 31, p. 227-237, 2009.

YU, H. P.; HSIEH, Y. C.; SUZUKI, T.; CHOUDHRY, M. A.; SCHWACHA, M. G.; BLAND, K. I.; CHAUDRY, I. H. Mechanism of the nongenomic effects of estrogen on intestinal myeloperoxidase activity following trauma-hemorrhage: up-regulation of the PI-3K/Akt pathway. **J. Leukoc. Biol.**, v. 82, p. 774-780, 2007.

ZEMSE, S. M.; CHIAO, C. W.; HILGERS, R. H.; WEBB, R. C. Interleukin-10 inhibits the in vivo and in vitro adverse effects of TNF-alpha on the endothelium of murine aorta. **Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.**, v. 299, p. 1160-1167, 2010.

ZHANG, Q.; RAOOF, M.; CHEN, Y.; SUMI, Y.; SURSAL, T.; JUNGER, W.; CROHI, K.; ITAGAKI, K.; HAUSER, C. J. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. **Nature**, v. 464, p. 104-107, 2010.

ZHOU, X.; DAI, Q.; HUANG, X. Neutrophils in acute lung injury. **Front. Biosci.**, v. 17, p. 2278-2283, 2012.