

Lesão pulmonar de reperfusão*

BRUNO DO VALLE PINHEIRO¹, MARCELO ALCÂNTARA HOLANDA², FERNANDO GOMES ARAÚJO³, HÉLIO ROMALDINI⁴

A lesão de isquemia-reperfusão constitui-se em um evento fisiopatológico comum a diversas doenças da prática clínica diária. O pulmão pode ser alvo da lesão de isquemia-reperfusão diretamente, como no edema pulmonar após transplante ou na resolução de tromboembolismo; ou ainda ser atingido à distância, como nos casos de choque ou por lesão de reperfusão em intestino ou em membros inferiores, como ocorre no pinçamento da aorta, utilizado nas cirurgias de aneurisma. Dentre os mediadores envolvidos na lesão de isquemia-reperfusão, foram identificados espécies reativas tóxicas de oxigênio (ERTO), mediadores lipídicos, como a tromboxana, moléculas de adesão em neutrófilos e endotélio, fator de necrose tumoral, dentre outros. As medidas terapêuticas para a lesão de reperfusão ainda são utilizadas no plano experimental e em poucos estudos clínicos. São utilizados: antioxidantes, bloqueadores de mediadores lipídicos, inibidores da interação entre leucócito e endotélio ou substâncias que favoreçam o fluxo sanguíneo pós-isquêmico.

(J Pneumol 1999;25(2):124-136)

Perfusion lung injury

The ischemia-reperfusion injury is a common pathophysiologic phenomenon in many diseases seen in daily clinical practice. The lung can be affected both directly, as in pulmonary edema after lung transplant or after resolution of pulmonary thromboembolism, and indirectly, as in shock states or after reperfusion injury in distant organs as intestine or lower extremities. The latter situation can occur secondary to aortic occlusion for surgical procedures. Many mediators have been implicated in the ischemia-reperfusion injury: oxygen free radicals, lipid products as thromboxane, adhesion molecules involved in leukocyte-endothelial interaction, tumor necrosis factor, among others.

Therapeutic strategies for the reperfusion injury are used only at the experimental level and in very few clinical studies. Antioxidants, inhibitors of lipid mediators and of the leukocyte-endothelial interaction and promoters of blood flow in post-ischemic vessels have been used.

Descritores – Pulmão. Lesão. Reperfusão. Isquemia.

Key words – Lung. Injury. Reperfusion. Ischemia.

INTRODUÇÃO

A isquemia é uma condição de interrupção no suprimento de oxigênio e nutrientes para uma determinada área, duran-

* Trabalho realizado na Disciplina de Pneumologia da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp) – Escola Paulista de Medicina.

1. Doutor em Medicina pela Unifesp; Médico da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Universitário da UFJF.

2. Doutor em Medicina pela Unifesp; Médico da Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Messejana, CE.

3. Doutor em Medicina pela Unifesp.

4. Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia.

Endereço para correspondência – Bruno do Valle Pinheiro, Rua Benjamin Constant, 1073/401 – Bairro Santa Helena – 36015-400 – Juiz de Fora, MG. e-mail: hsbvp@nutecnet.com.br

Recebido para publicação em 20/10/98. Aprovado, após revisão, em 28/1/99.

Siglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho

ERTO – Espécies reativas tóxicas de oxigênio

ATP – Trifosfato de adenosina

TNF – Fator de necrose tumoral

XD – Xantina-deidrogenase

XO – Xantina-oxidase

RLO – Radicais livres de oxigênio

SOD – Superóxido-dismutase

GSH – Tripeptídeo glutatona

Tx – Tromboxana

MDA – Malondialdeído

te um período, devido a uma deficiência de fornecimento de sangue, sendo sabidamente causa de disfunção e posterior morte de tecidos em muitas situações clínicas⁽¹⁾. Ela pode acometê-los isoladamente por oclusão de suas artérias nutridoras, como, por exemplo, no infarto agudo do miocárdio, infarto pulmonar, infarto mesentérico, acidente vascular encefálico isquêmico, isquemia de extremidades. Nessas condições, a restauração da perfusão do órgão se faz necessária

para impedir sua lesão irreversível, que se dá em diferentes intervalos de tempo conforme as características de cada tecido (capacidade de recrutamento capilar na microcirculação, demanda metabólica, estoques de oxigênio disponíveis, capacidade de produção de energia por metabolismo anaeróbico)⁽²⁾. Várias medidas foram desenvolvidas para reverter esta isquemia, diminuindo a morbidade e a mortalidade destes fenômenos: uso de trombolíticos nos infartos do miocárdio e pulmonar^(3,4); angioplastia no infarto do miocárdio⁽⁵⁾; embolectomia nos fenômenos embólicos pulmonar e de extremidades^(6,7).

A isquemia também pode dar-se de maneira generalizada, como nos quadros de choque circulatório de várias etiologias, freqüentemente classificados em: cardiogênico, hipovolêmico, obstrutivo e distributivo⁽⁸⁾. Nesses casos, embora possa haver diferenças regionais de perfusão, na tentativa de priorizá-la para determinados órgãos, há uma isquemia global dos tecidos. O reconhecimento da insuficiência no fornecimento de oxigênio e metabólitos em relação à demanda dos tecidos permitiu a instituição de medidas terapêuticas para corrigi-las, melhorando o prognóstico do choque circulatório^(9,10).

Mais recentemente surgiram evidências de que a lesão dos tecidos não está limitada à isquemia, podendo se estender ou se agravar, com a reperfusão. Parks e Granger⁽¹¹⁾ demonstraram que três horas de isquemia seguidas de uma hora de reperfusão determinavam maior lesão na mucosa intestinal do que quatro horas de isquemia. Além disso, Korthuis *et al.*⁽¹²⁾ mostraram que a reperfusão anóxica de tecidos isquêmicos resulta em menores danos. A lesão de reperfusão, também chamada de lesão de isquemia-reperfusão, pode ser definida como o dano que ocorre em determinado tecido com a restauração do fluxo sanguíneo, após um período de isquemia⁽¹³⁾. O seu reconhecimento é importante para que se possa proceder à reversão da isquemia, ponto fundamental para a manutenção da viabilidade do tecido, de modo menos lesivo.

A reperfusão pode lesar isoladamente o órgão isquemiado e depois reperfundido, como ocorre, por exemplo, na reperfusão miocárdica e nos transplantes de órgãos^(14,15). Entretanto, a reperfusão também lesa órgãos localizados à distância, como o edema pulmonar presente após a isquemia e reperfusão de extremidades⁽¹⁶⁾. A restauração da estabilidade hemodinâmica após um choque circulatório constitui-se em outra situação clínica de reperfusão de tecidos previamente isquemeados, com possibilidade de danos extensos, em virtude da quantidade de tecidos envolvidos^(17,18).

FISIOPATOLOGIA DA LESÃO DE REPERFUSÃO

FASE DE ISQUEMIA

A isquemia determina nas células uma série de alterações que podem culminar com suas mortes. A ausência de oxigê-

nio impede a fosforilação oxidativa na mitocôndria. A glicólise anaeróbica torna-se o meio de obtenção de energia e, sendo menos eficiente, não é adequada para a reposição do trifosfato de adenosina (ATP) consumido. O déficit de ATP prejudica o transporte ativo de íons através da membrana, levando a um acúmulo de sódio e, por difusão, água no interior da célula, com consequente edema. Esse desequilíbrio ocorre também no interior das organelas, levando ao edema e desintegração das mitocôndrias, expansão e formação de vesículas no retículo endoplasmático. A ruptura de lisossomas e liberação de enzimas contidas no seu interior representam eventos finais antes da morte celular⁽¹⁹⁾.

A isquemia determina um aumento da permeabilidade ao cálcio, promovendo sua entrada na célula. O aumento do cálcio intracelular, potencializado pela diminuição de seu transporte ativo para o meio extracelular, dependente de ATP, apresenta vários efeitos deletérios: alteração da forma da célula por contração de seu esqueleto; ativação de fosfolipases, com consequente liberação de metabólitos do ácido araquidônico a partir da membrana celular e das organelas; produção de radicais livres. Todos estes efeitos contribuem para a morte celular^(20,21).

As células endoteliais e os leucócitos, elementos fundamentais na lesão de reperfusão, são afetados já na isquemia, sofrendo alterações que se intensificam na reperfusão. A importância dessas alterações torna-se ainda maior pelo fato dessas células estarem presentes em todos os tecidos, tornando-os vulneráveis à lesão de reperfusão. Quando expostas à hipóxia, as células endoteliais alteram seus citoesqueletos e suas formas, gerando pequenos poros intercelulares. A presença destes poros determina um aumento da permeabilidade do endotélio, com formação de edema tecidual⁽²²⁾. Outra alteração importante na célula endotelial induzida pela hipóxia é a diminuição da expressão da trombomodulina, um co-fator expresso na superfície endotelial que se liga à trombina circulante e favorece a formação da proteína C (enzima anti-coagulante). A diminuição da expressão da trombomodulina favorece, portanto, eventos pró-coagulantes que podem comprometer ainda mais a perfusão tecidual⁽²³⁾. A piora da perfusão é potencializada por um desequilíbrio na produção de fatores vasoconstritores e vasodilatadores. O endotélio hipóxico tem aumento na produção de potentes vasoconstritores (endotelinas tipos 1, 2 e 3) e diminuição na produção de vasodilatadores (óxido nítrico)⁽²⁴⁾.

A célula endotelial, quando exposta à isquemia, aumenta sua produção de interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral (TNF), aumentando sua adesividade para leucócitos, embora esse fenômeno seja mais evidente após a reoxigenação. Esses mediadores aumentam a expressão pelo endotélio da molécula de adesão intercelular (ICAM-1) e da E-selectina^(25,26). Outros fatores produzidos pelo endotélio sob hipóxia também favorecem a migração, adesão e ativação de leucócitos, entre eles a interleucina-8 e o fator de ativação pla-

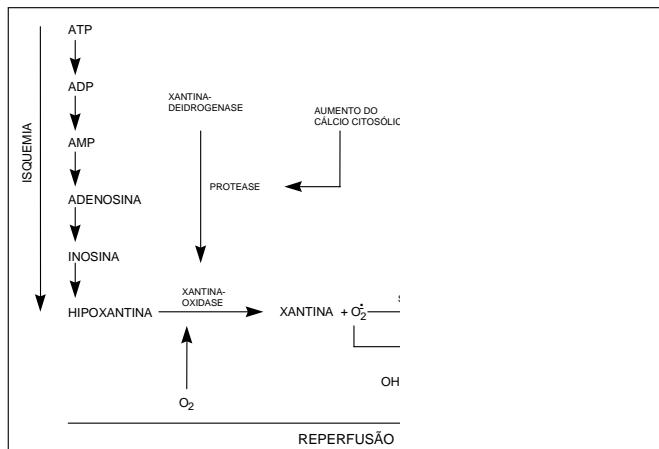


Figura 1 – Formação dos radicais livres do oxigênio a partir da ação da xantina-oxidase sobre a hipoxantina em condições de isquemia e reperfusão. Modificado de Reilly et al.⁽¹³⁾.

quetária^(27,28). Por outro lado, os leucócitos também sofrem alterações induzidas pela hipoxia que facilitam sua adesividade ao endotélio. A hipoxia induz uma maior expressão das moléculas de adesão leucocitária, particularmente as integrinas CD11/CD18⁽²⁹⁾.

Essas alterações iniciadas na isquemia, sobretudo sobre as células endoteliais e leucócitos, não só determinam lesão tecidual, mas também criam condições que favorecem futuras lesões com a ocorrência da reperfusão.

FASE DE REPERFUSÃO

Além desses mecanismos de lesão direta dos tecidos, com a isquemia, iniciam-se outros fenômenos que poderão ampliar a lesão após a reperfusão. A degradação dos estoques de ATP para a produção de energia durante a isquemia leva a um aumento nos níveis intracelulares de hipoxantinas. Paralelamente, durante a isquemia há a conversão da xantina-deidrogenase (XD), enzima que metaboliza a hipoxantina através da oxidação do dinucleotídeo fosfato de nicotinamida (NADP), em xantina-oxidase (XO). Essa conversão se faz de maneira irreversível, através de proteases ativadas pelo cálcio, ou de maneira reversível, através da oxidação de grupos sulfidrila. A xantina-oxidase depende do oxigênio para a metabolização da hipoxantina e, quando este é fornecido pela reperfusão, formam-se como subprodutos os radicais livres do oxigênio (ERO), oxidantes com grande capacidade de lesão tecidual⁽³⁰⁻³³⁾ (figura 1).

Os radicais livres do oxigênio são espécies químicas caracterizadas pela presença de um elétron não pareado na última órbita, representado graficamente por um ponto. Essa característica confere a essas substâncias uma grande capacidade de reagir com outras, tornando-as importantes agentes oxidantes ou redutores. Os radicais livres do oxigênio implicados na lesão de reperfusão são: anion superóxido (O_2^-), o radical hidroxila (OH) e o peróxido de hidrogênio (H_2O_2). O

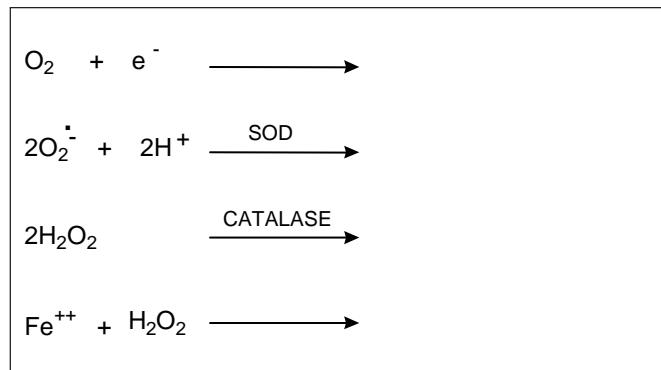


Figura 2 – Reações químicas responsáveis pela formação das espécies reativas do oxigênio. Modificado de Bast et al.⁽³⁶⁾.

H_2O_2 na verdade não se constitui em um radical, pois não apresenta elétron livre em sua órbita. Dessa forma, a maneira mais correta de se referir a essas substâncias é denominando-as espécies reativas do oxigênio (ERO)^(34,35).

O radical superóxido (O_2^-) é formado quando o oxigênio é reduzido por um elétron. A enzima superóxido-dismutase (SOD) catalisa a conversão do O_2^- em H_2O_2 , enquanto a enzima catalase converte o peróxido de hidrogênio em água e oxigênio. Entretanto, na presença de íons ferro ou cobre, pode haver a conversão do peróxido de hidrogênio no radical hidroxila (OH). A figura 2 mostra essa seqüência de reações responsáveis pelas formações das espécies reativas tóxicas do oxigênio⁽³⁶⁾.

As ERO são geradas nas células em condições normais, como no transporte de elétron pela mitocôndria. Porém nessas situações a geração de ERO é pequena e seus efeitos bloqueados por enzimas intracelulares como a superóxido-dismutase (SOD) e pelo tripeptídeo glutationa (GSH)⁽³⁶⁾. Na lesão de reperfusão, além de uma produção aumentada de ERO, há uma menor disponibilidade de SOD e GSH, devido a menor síntese durante a isquemia^(37,38).

As ERO podem atacar qualquer componente bioquímico da célula, mas os lípides, proteínas (tanto estruturais, quanto enzimas) e ácidos nucléicos são seus principais alvos. Como apresentam grande reatividade, as ERO interagem com as primeiras estruturas que encontram, em geral os fosfolípides da membrana celular ou das membranas das organelas. A reação das ERO com os ácidos graxos poliinsaturados da membrana celular leva à formação de vários radicais lipídicos (peróxidos lipídicos, hidroperóxidos lipídicos, conjugados dienos, malondialdeído), em uma cadeia de reações que culminarão com a disfunção da membrana e lise celular^(13,33). As dosagens dos subprodutos da peroxidação lipídica, sobretudo do malondialdeído, têm sido utilizadas como marcadores da presença da lesão da membrana celular pelas ERO⁽³⁹⁻⁴¹⁾. Essa peroxidação lipídica também promove ativação da fosfolipase A₂, que, atuando sobre fosfolípides da membrana celular, libera os ácidos graxos que serão metabolizados ou

pela ciclooxigenase, gerando prostaglandinas e tromboxana, ou pela lipoxigenase, gerando os leucotrienos⁽⁴²⁾.

Além das lesões diretas sobre as células, as ERTs participam, junto com outros mediadores, tais como tromboxana A₂, leucotrienos, fator de ativação plaquetária, de interações entre leucócitos e o endotélio, que provocam aumento da permeabilidade capilar e lesão tecidual. Essa interação se dá a partir da adesão entre essas células, a partir de receptores e contra-receptores expressos na superfície dos leucócitos e células endoteliais, denominados genericamente de moléculas de adesão.

Essa interação se processa através de uma seqüência de eventos, cada um com participação de determinadas moléculas de adesão. Em uma fase inicial há uma fraca ligação entre os leucócitos e o endotélio ("rolling"), mediada pelas selectinas mobilizadas para a superfície das células em resposta a vários mediadores (hipóxia, trombina, histamina, produtos do complemento, ERTs, citoquinas). As selectinas envolvidas são: L-selectina (expressa nos leucócitos), P-selectina e E-selectina (expressas na célula endotelial)⁽⁴³⁻⁴⁵⁾. Em uma segunda fase dá-se a adesão e ativação dos leucócitos junto ao endotélio. As moléculas envolvidas são, principalmente, as β_2 -integrinas da série CD11/CD18 (expressas nos leucócitos) e as imunoglobulinas ICAM-1 e ICAM-2 (expressas nas células endoteliais)^(46,47). A última fase corresponde à passagem do neutrófilo através do endotélio. A molécula de adesão PECAM-1, expressa na superfície dos neutrófilos e nas junções entre as células endoteliais, participa dessa fase, conforme demonstrado por estudos em que a utilização de anticorpo anti-PECAM-1 bloqueou essa transmigração^(48,49).

A participação dos leucócitos na lesão de reperfusão se dá pela liberação de substâncias a partir da degranulação dos mesmos. Entre as substâncias, algumas são radicais livres. Os polimorfonucleares possuem nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato oxidase (NADPH-oxidase) capaz de reduzir a molécula de oxigênio, gerando o ânion superóxido^(50,51). Essas células também secretam a mieloperoxidase, enzima que catalisa a formação do ácido hipocloroso (HOCl), a partir da oxidação do íon cloro na presença de peróxido de hidrogênio. O HOCl reage com as aminas, gerando as cloraminas, potentes oxidantes^(52,53). Além das substâncias oxidantes os leucócitos produzem enzimas proteolíticas, incluindo elastase, colagenase e gelatinase, que participam da lesão tecidual^(34,54).

Outro efeito já demonstrado após um período de isquemia é a falência de reperfusão de determinados segmentos da microcirculação, gerando uma heterogeneidade na distribuição do fluxo sanguíneo, com hipóxia tecidual focal. Esse fenômeno, denominado não-reperfusão ("no-reflow"), constitui-se em mais um mecanismo de lesão tecidual após a restauração da reperfusão do tecido⁽⁵⁵⁾.

Vários fatores estão implicados no fenômeno de não-reperfusão. A compressão do leito capilar pelas células tec-

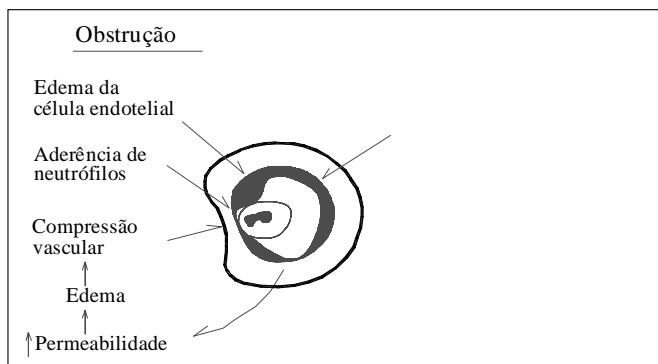


Figura 3 – Fatores que contribuem para a disfunção da microcirculação na lesão por isquemia-reperfusão. Modificado de Conger e Weil⁽⁵⁶⁾.

duais e endoteliais e também pelo interstício, todos edemaciados durante a isquemia, é um importante fator. Outras hipóteses consideram a oclusão dos capilares por trombos, aglomerados de leucócitos, plaquetas ou hemácias e hemocoagulação, desequilíbrio entre substâncias vasoconstritoras e vasodilatadoras, como responsáveis pela não restauração do fluxo sanguíneo (figura 3)^(56,57).

Estudos experimentais já demonstraram claramente que esta seqüência de eventos, iniciados na isquemia e intensificados na reperfusão, incluindo a ativação de leucócitos, a interação entre leucócitos e endotélio, a liberação de substâncias tóxicas pelos leucócitos (ERTs, mediadores lipídicos, enzimas proteolíticas) é responsável pelas manifestações da lesão de reperfusão. O bloqueio de cada uma das etapas constitui uma tentativa de atenuar a lesão microvascular e, consequentemente, a disfunção de órgãos envolvidos na isquemia e reperfusão e de órgãos localizados à distância.

LESÃO DE ISQUEMIA-REPERFUSÃO NO PULMÃO

Acreditava-se que o pulmão era mais resistente a lesões isquêmicas do que outros órgãos. Dois fatores contribuiriam para tanto: a presença da circulação brônquica além da circulação pulmonar e o fato de que a interrupção do fluxo sanguíneo pulmonar não se acompanha de hipóxia desde que a ventilação alveolar esteja mantida. O pulmão pode ser considerado como o único órgão que pode sofrer isquemia sem hipóxia⁽⁵⁸⁾. De fato, o metabolismo oxidativo e os níveis de ATP nas células do parênquima pulmonar não se alteram durante a isquemia até que a pressão parcial de O₂ no alvéolo atinja níveis inferiores a 1mmHg⁽⁵⁸⁾. O oxigênio alveolar é capaz de servir de substrato ao parênquima pulmonar, ao mesmo tempo que a remoção de CO₂ resulta em alcalose em contraponto à acidose presente na isquemia de outros órgãos⁽⁵⁹⁾. Nos últimos 10 anos, estudos têm demonstrado que a delicada estrutura da membrana alvéolo-capilar é sensível à lesão de isquemia-reperfusão mesmo na ausência de hipóxia. A lesão de reperfusão ocorre no parênquima pulmonar em situações clínicas da prática diária (tabela 1).

TABELA 1
Situações clínicas associadas à lesão de isquemia-reperfusão do pulmão

Edema por re-expansão pulmonar ⁽⁶⁰⁾
Resolução de tromboembolismo pulmonar ⁽⁶¹⁾
Edema de reperfusão pós-transplante ⁽⁶²⁾
Edema pulmonar pós-“bypass” cardiopulmonar ⁽⁶³⁾
Choque ^{*(64-66)}
Obliteração vascular e hiperdistensão alveolar na SDRA ^{*(58)}

* Nessas situações considerar a lesão pulmonar como resultante também da lesão de reperfusão de órgãos à distância como será discutido a seguir.

Os mecanismos da lesão de isquemia-reperfusão do parênquima pulmonar guardam, entretanto, pontos comuns com a lesão de reperfusão em outros órgãos, incluindo uma participação significativa de ERTO, influxo intracelular de cálcio, lesão da célula endotelial, seqüestro e ativação de leucócitos na circulação pulmonar, ativação do sistema complemento, liberação de mediadores inflamatórios incluindo metabólitos do ácido araquidônico, como discutido anteriormente. Fisher *et al.*⁽³⁹⁾, em experimentos com pulmão de rato isolado, demonstraram que a isquemia pulmonar *per se* resulta em peroxidação lipídica em decorrência da presença de O₂ a partir da ventilação alveolar. Nesse mesmo modelo experimental o uso de nitrogênio em vez de O₂ para a ventilação pulmonar inibiu o aumento de malondialdeído (MDA) e de dienos conjugados, ambos produtos da peroxidação de lipídios da membrana celular e associados ao edema pulmonar pós-isquêmico. Nesse modelo, a peroxidação lipídica durante a isquemia pulmonar foi agravada pela reperfusão e pela presença de ferro⁽⁶⁷⁾. Alterações do fluxo sanguíneo pulmonar também parecem ter importância na lesão pulmonar pós-isquêmica. Seibert *et al.*⁽⁶⁸⁾, em um modelo de isquemia-reperfusão de pulmão de rato isolado, verificaram que a retenção de neutrófilos no parênquima pulmonar foi tanto maior quanto menor o fluxo sanguíneo na reperfusão que teria favorecido a adesão de neutrófilos ao endotélio pulmonar.

A reperfusão pulmonar também causa alterações significativas na circulação pulmonar. Tanto em modelos animais quanto em órgãos isolados, verifica-se um aumento da resistência vascular pulmonar^(58,69). Isso ocorre sobretudo nas vênulas pós-capilares, aumentando a pressão hidrostática e favorecendo a formação de edema facilitado pelo aumento da permeabilidade capilar por lesão endotelial.

Poucos estudos avaliaram o estresse oxidativo pulmonar em modelos experimentais de agressão tecidual sistêmica. Alguns desses estudos encontraram aumento da peroxidação lipídica pulmonar associada a comprometimento hemodinâmico com hipotensão, diminuição do débito cardíaco ou choque⁽⁶⁴⁻⁶⁶⁾. Esses trabalhos sugerem que a hipoperfusão pulmonar nessas situações pode iniciar o processo de peroxidação lipídica no pulmão, resultando em deterioração funcional e lesão tecidual.

LESÃO PULMONAR DE ISQUEMIA-REPERFUSÃO DE TECIDOS LOCALIZADOS À DISTÂNCIA

Além da lesão pulmonar por isquemia-reperfusão de seu parênquima, os pulmões podem sofrer as consequências da isquemia-reperfusão de tecidos localizados à distância. Os procedimentos cirúrgicos que cursam com oclusão temporária da aorta, as condições de choque circulatório com posterior estabilização são dois exemplos de situações clínicas em que esse evento pode ocorrer.

Nas cirurgias com oclusão temporária da aorta, o edema pulmonar constitui-se em complicação freqüente, sendo ele de etiologia multifatorial, incluindo a lesão de reperfusão. Já durante a isquemia, observa-se um aumento da pressão arterial pulmonar, fator que pode favorecer a formação de edema pulmonar. Esse aumento da resistência na circulação pulmonar é resultante, em parte, de um maior fluxo sanguíneo, em virtude de sua redistribuição para o território acima da oclusão, e do aumento do volume diastólico final do ventrículo esquerdo, cujo esvaziamento é prejudicado pelo aumento que a oclusão da aorta impõe sobre a pós-carga⁽⁷⁰⁾. Substâncias vasoconstritoras, como a tromboxana A₂ (Tx A₂), produzidas nos tecidos isquemados, podem atingir a circulação pulmonar ainda na isquemia, em virtude de circulação colateral, contribuindo para a elevação da resistência vascular pulmonar⁽⁷¹⁾.

Após a reperfusão, novas agressões pulmonares ocorrem. A liberação de microembolos formados no território isquêmico pode aumentar ainda mais a resistência vascular pulmonar. Mas este não é o único fator implicado na geração da lesão, conforme demonstrado por Stallone *et al.*⁽⁷²⁾. Esses autores, após desviarem todo o sangue da veia cava inferior para o pulmão esquerdo e o da cava superior para o direito, promoveram a oclusão da aorta infra-renal por 2 horas e sacrificaram os animais 24 horas após a reperfusão. O estudo anatopatológico demonstrou congestão, áreas de atelectasias e hemorragias nos dois pulmões, embora apenas o pulmão esquerdo, que recebeu o sangue do território que sofreu isquemia e reperfusão, apresentasse microembolos. Com isso ficou evidente a participação de outros fatores que não a embolização na lesão pulmonar após isquemia e reperfusão. Os autores demonstraram que não há mecanismo neurogênico na lesão pulmonar, pois esta não foi atenuada em animais submetidos a completa denervação pulmonar. Finalmente, para tentar elucidar o mecanismo dessa lesão, os autores estudaram um grupo de animais em que todo o sangue drenado do território reperfundido foi derivado para o fígado, antes de alcançar os pulmões. Nesses animais, não se observou lesão pulmonar, sugerindo a participação de fatores humorais ou metabólicos, filtrados, inativados ou detoxificados pelo fígado, na gênese da lesão pulmonar a partir da isquemia e reperfusão de extremidades.

Desde essas observações no final da década de 60 até hoje, vários estudos demonstraram a produção de mediadores inflamatórios pela oclusão e desoclução da aorta, bem como a capacidade dos mesmos em produzirem lesão pulmonar. A diversidade de resultados entre esses estudos leva a pensar em uma natureza multifatorial da lesão pulmonar por isquemia e reperfusão à distância.

A tromboxana A_2 , por ser sabidamente produzido a partir da isquemia de tecidos, por sua ação vasoconstritora pulmonar e por sua ação pró-inflamatória, tem sido investigado como participante na lesão pulmonar por reperfusão^[73,74]. Estudando cães submetidos a isquemia de 4 horas, por oclusão da aorta abaixo das artérias renais, acompanhados por mais 4 horas de reperfusão, Anner *et al.*^[75] demonstraram aumento dos níveis de tromboxana B_2 (metabólito estável do TxA_2) já com 5 minutos de reperfusão, atingindo seu pico após 3 horas. Essa elevação acompanhou-se de hipertensão pulmonar e acúmulo de leucócitos nos pulmões. A inibição da síntese de TxA_2 previne a ocorrência desses dois eventos. Em modelo experimental em ovelhas, com isquemia e reperfusão de 2 horas, através de torniquete em membros posteriores, Klausner *et al.*^[71] demonstraram a importante participação da tromboxana e dos leucócitos na lesão pulmonar. Essa lesão, caracterizada por hipertensão pulmonar, aumento da permeabilidade vascular e acúmulo de neutrófilos, foi encontrada nos animais do grupo controle, não tratados, e associou-se a um aumento na tromboxana B_2 (TxB_2) no plasma e uma diminuição dos leucócitos circulantes. Nos animais em que se induziu previamente uma leucopenia, ou com hidroxiuréia, ou com mostarda nitrogenada, a lesão pulmonar e a elevação dos níveis de TxB_2 não ocorreram.

Esses dois estudos mostram a existência de uma relação entre níveis elevados de tromboxana, presença de neutrófilos e lesão pulmonar, nas condições de isquemia e reperfusão. Entretanto, a seqüência de eventos que culmina com a lesão ainda não está totalmente elucidada. Klausner *et al.*^[76], baseados em seus próprios resultados e em outras publicações, sugerem o seguinte mecanismo fisiopatológico da lesão pulmonar por isquemia e reperfusão de tecidos à distância: a isquemia do tecido determina a produção de TxA_2 pelos leucócitos. O TxA_2 formado pode, através de circulação colateral, aumentar na isquemia, mas este aumento se intensifica após a reperfusão. Além disso, outros mediadores são formados na isquemia, entre eles o leucotrieno B_4 (LTB_4), capaz de estimular o acúmulo de leucócitos nos pulmões, bem como a produção de TxA_2 por essas células no tecido pulmonar^[77]. O TxA_2 é capaz de aumentar a permeabilidade capilar pulmonar por ação direta sobre a célula endotelial e por aumentar a adesividade e a diapedese dos leucócitos pelo endotélio. Essa alteração de permeabilidade promove edema pulmonar, intensificado pela ação vasoconstritora pulmonar do TxA_2 . Os leucócitos seqüestrados nos pulmões aumentam a lesão pulmonar a partir da liberação de ERTO, enzimas

lisossomais e metabólitos do ácido araquidônico, entre eles o próprio TxA_2 , gerando um ciclo vicioso.

A participação de outros metabólitos do ácido araquidônico, além do TxA_2 , também foi demonstrada por Burghuber *et al.*^[78]. Em modelo de lesão induzida por ERTO em pulmões isolados de ratos, os autores mostraram aumento dos produtos do metabolismo do ácido araquidônico, tanto da via da ciclooxygenase, quanto da lipooxygenase. A administração de indometacina, inibidor da ciclooxygenase, impediu a elevação do TxA_2 , porém não impediu a ocorrência de lesão pulmonar. Já a utilização de inibidores da lipooxygenase ou bloqueadores da ação de leucotrienos previneu a lesão pulmonar. Lehr *et al.*^[79] sugeriram que a interação entre os neutrófilos e o endotélio na lesão de reperfusão é mediada por leucotrienos. Em modelo com "hamster", eles evidenciaram o acúmulo de leucotrienos na microcirculação após isquemia e reperfusão. Paralelamente evidenciou-se acúmulo de neutrófilos e extravasamento de macromoléculas através do endotélio. Essas alterações foram reproduzidas através da administração exógena de leucotrienos e bloqueadas quando a isquemia e reperfusão ocorreram após a administração de substâncias inibidoras da síntese desses mediadores, mostrando suas participações no processo.

Outros autores têm implicado a enzima xantina-oxidase como o mediador responsável pela ativação e seqüestro de leucócitos nos pulmões. Dessa forma, além de gerar ERTO, que lesarão o órgão submetido a isquemia e reperfusão, a xantina-oxidase pode levar a danos em órgãos localizados à distância. Em modelo experimental em ratos, Terada *et al.*^[80] demonstraram que a isquemia e reperfusão intestinal, por oclusão temporária da artéria mesentérica, é capaz de aumentar o recrutamento de leucócitos no pulmão e lesar este órgão. Esse fenômeno se deu em paralelo com o aumento da atividade plasmática da enzima xantina-oxidase e melhorou com a utilização de um inibidor dessa enzima, o alopurinol. Poggetti *et al.*^[81] também demonstraram a participação da xantina-oxidase na lesão pulmonar em ratos submetidos a isquemia e reperfusão por oclusão da artéria mesentérica. Os animais apresentavam, após 5,5 horas de reperfusão, aumento da permeabilidade capilar pulmonar. Os autores caracterizaram ainda essa mesma alteração no fígado. O aumento da permeabilidade capilar, tanto nos pulmões quanto no fígado, foi evitada com a inibição da atividade da xantina-oxidase através da administração prévia de dieta com tungstênio. A dieta com tungstênio impede a incorporação do molibdênio à enzima xantina-oxidase, ponto fundamental para sua atividade^[82].

Baseados no fato de que a atividade da xantina-oxidase é maior nos intestinos e fígado, órgãos que sofrem isquemia e reperfusão em cirurgias com clampamento da aorta torácica, Nielsen *et al.*^[83] estudaram a liberação dessa enzima em um modelo em coelhos que simulasse essas condições. Posteriormente, esses mesmos autores, utilizando o mesmo mo-

de lo em coelhos, com isquemia (40 minutos) e reperfusão (2 horas) através da insuflação e desinsuflação do balão de um catéter de Fogarty, introduzido na aorta torácica a partir da artéria femoral, demonstraram a presença de lesão pulmonar. Sua intensidade, manifestada pelo aumento da concentração de proteínas e da atividade da desidrogenase lática no lavado bronquíolo-alveolar e por edema pulmonar, correlacionou-se com a atividade plasmática da xantina-oxidase e com o grau de lesão hepática. Além disso, a inibição da atividade da xantina-oxidase através de dieta prévia enriquecida com tungstênio evitou a lesão^[84].

A isquemia e reperfusão sistêmicas também são capazes de induzir ao acúmulo de neutrófilos nos pulmões, conforme demonstrado por Anderson *et al.*^[85], através de indução de choque hipovolêmico por flebotomia em ratos. A inativação da enzima xantina-oxidase através de dieta com tungstênio associou-se a completa prevenção do acúmulo de neutrófilos nos pulmões.

A isquemia e reperfusão mesentérica está associada a produção de outro mediador inflamatório, o fator de necrose tumoral (TNF). A lesão da mucosa intestinal pela isquemia e reperfusão permite a liberação de endotoxina para circulação porta, induzindo a produção do TNF pelos macrófagos hepáticos. O TNF aumentado na circulação sistêmica é capaz de levar à lesão pulmonar inflamatória, caracterizada pelo acúmulo de neutrófilos. Essa seqüência de eventos foi caracterizada por Caty *et al.*^[86] em um modelo de isquemia e reperfusão por oclusão temporária da artéria mesentérica superior em ratos. Após a reperfusão, observaram-se aumentos dos níveis de endotoxina no sangue venoso portal e de TNF na circulação sistêmica. Paralelamente houve acúmulo de neutrófilos nos pulmões e aumento da permeabilidade capilar pulmonar. A utilização de anticorpo anti-TNF inibiu o aumento da permeabilidade capilar pulmonar, sem interferir entretanto no seqüestro de neutrófilos nos pulmões. Esses resultados sugerem que a ativação dos neutrófilos, nesse modelo, depende, pelo menos em parte, do TNF.

Diferente da seqüência de eventos postulada por Klausner *et al.*^[72], em que o endotélio funciona como um alvo da lesão pulmonar por reperfusão, Phan *et al.*^[87] sugeriram, através de estudo com cultura de células endoteliais, que estas células podem ter uma participação mais ativa na agressão pulmonar. Baseando-se em estudos prévios que demonstraram a presença da enzima xantina-deidrogenase nas células endoteliais e a capacidade das mesmas em liberarem ERT^[88,89], esses autores estudaram o efeito da presença de neutrófilos ativados em contato com essas células. Eles demonstraram que os neutrófilos ativados induzem a conversão da XD em XO no endotélio. Além disso, mostraram que essa conversão não é mediada por ERT produzidas pelos neutrófilos, pois ocorre mesmo na presença de seus varredores superóxido-dismutase e catalase e pode ser induzida por neutrófilos in-

capazes de produzirem ERT (leucócitos de pacientes portadores de doença granulomatosa crônica). Uma teoria aventada pelos autores, porém não testada neste estudo, postula a conversão da XD em XO no endotélio a partir de uma hipóxia local, determinada pelo excesso de consumo de oxigênio pelos leucócitos em contato com o endotélio.

A interação entre leucócitos e o endotélio na lesão pulmonar após isquemia e reperfusão também parece envolver a participação das moléculas de adesão. Welbourn *et al.*^[90], em modelo de lesão pulmonar em ratos submetidos a três horas de isquemia, através de torniquetes em dois membros, demonstraram a participação do complexo CD18 na interação entre leucócitos e endotélio. A utilização de anticorpo monoclonal contra essa molécula de adesão impediu o acúmulo de leucócitos nos pulmões e nos membros isquemados e reperfundidos. Impediu também a formação de edema pulmonar, presente nos animais não tratados. Nos dois grupos, logo após a reperfusão, houve um aumento dos níveis de leucotrienos (LTB4) e leucopenia, achados compatíveis com outros estudos que sugerem ser este um dos mediadores responsáveis pelo aumento da expressão do complexo CD18^[91,92]. Carden *et al.*^[93] observaram que após 120 minutos de isquemia intestinal, através da oclusão da artéria mesentérica superior de ratos, e 90 minutos de reperfusão, houve aumento da permeabilidade capilar pulmonar e seqüestro e aumento da atividade de neutrófilos. O tratamento prévio desses animais com anticorpo monoclonal contra a P-selectina previneu a lesão pulmonar e o aumento da atividade dos neutrófilos. Resultados semelhantes foram descritos por Hill *et al.*^[94], em que o tratamento com anticorpo monoclonal contra o complexo CD11b/CD18b diminuiu a lesão pulmonar após isquemia-reperfusão intestinal. Entretanto, nesses dois últimos trabalhos, os anticorpos monoclonais não evitaram o acúmulo de leucócitos nos pulmões. Dessa forma, apesar de detectarem a participação das integrinas na interação entre o endotélio e os leucócitos, o real papel desempenhado por elas não está totalmente definido na lesão pulmonar a partir da isquemia e reperfusão de tecidos à distância.

Embora os neutrófilos tenham participação importante, conforme demonstrada em todos os estudos citados acima, a lesão de reperfusão pode ocorrer na ausência dessas células. Deeb *et al.*^[95] estudaram a lesão de pulmões isolados de ratos, isquemados por 45 minutos e reperfundidos por 30 minutos. Nesse modelo, a lesão pulmonar foi inibida pela adição de um varredor de ERT (catalase) na reperfusão, mas não pela reperfusão com uma solução sem neutrófilos. Esses resultados sugerem a presença de outra fonte produtora de ERT que não os neutrófilos. Gerkin *et al.*^[96] mostraram que o plasma obtido a partir de sangue venoso portal, após isquemia e reperfusão intestinal, determinou uma depleção dos níveis de ATP em células endoteliais pulmonares cultivadas "in vitro". Essa depleção, indicador precoce de disfunção, é possível de ocorrer, portanto, na ausência de neutró-

filos, apenas a partir de mediadores humorais produzidos pela isquemia e reperfusão do intestino.

Apesar de predominantemente estudado em modelos experimentais, dados sugestivos da existência de edema pulmonar não hidrostático após isquemia-reperfusão de tecidos localizados à distância foram descritos em estudos clínicos. Paterson *et al.*⁽⁹⁷⁾ estudaram 20 pacientes submetidos a cirurgia eletiva para correção de aneurisma da aorta abdominal. Todos apresentaram disfunção respiratória no pós-operatório, manifestada por aumentos do "shunt" e do pico de pressão inspiratória. Em 16 pacientes identificou-se edema pulmonar em radiogramas de tórax realizados entre 4 e 8 horas após a cirurgia, período durante o qual a pressão de oclusão da artéria pulmonar manteve-se ao redor de 12 mmHg, mostrando a característica não hidrostática do edema. Essas alterações foram transitórias e, em 24 horas, todos os pacientes foram removidos da ventilação mecânica com sucesso. A dosagem de TxB₂ mostrou aumento do mesmo já na isquemia, atingindo níveis ainda maiores na reperfusão. Essas variações nos níveis séricos de TxB₂ foram acompanhadas de aumento na pressão da artéria pulmonar e diminuição da contagem sérica de leucócitos. Esses dados são concordantes com estudos experimentais que mostram a participação do TxB₂ na hipertensão pulmonar e no recrutamento de leucócitos para os pulmões na lesão de reperfusão.

A partir desses resultados, Paterson *et al.*⁽⁹⁸⁾ realizaram um estudo randomizado, aberto, em 26 pacientes submetidos a cirurgia eletiva para correção de aneurisma da aorta infra-renal. Os pacientes foram divididos em dois grupos, um recebendo 0,2g/kg de manitol imediatamente antes da oclusão da aorta abdominal e outro recebendo o mesmo volume de solução salina (30mL). Os pacientes que receberam solução salina apresentaram, já no período de oclusão da aorta, elevação dos níveis plasmáticos de TxB₂, com queda da leucometria e contagem de plaquetas, fenômenos que se intensificaram na reperfusão. Todos esses pacientes apresentaram edema pulmonar evidente em radiogramas de tórax com 4 a 8 horas de pós-operatório, apesar de valores normais de débito cardíaco e pressão de oclusão da artéria pulmonar. Já naqueles que receberam manitol, a elevação de TxB₂ e as quedas nas contagens de plaquetas e leucócitos foram menores. Além disso, apenas 3 dos 14 pacientes que receberam manitol manifestaram edema pulmonar nos radiogramas de tórax no pós-operatório. Esses resultados sugerem que a proteção dada pelo manitol está relacionada com sua capacidade de inibir a síntese de TxB₂ (mostrada "in vitro" por esses autores também nesse estudo). Essa inibição deve-se em parte à inativação de ERO, principalmente o radical hidroxila, que pode estimular a síntese de TxB₂.

Evidências da participação da xantina-oxidase na lesão pulmonar após isquemia-reperfusão já foram descritas em estudos em humanos, embora os resultados obtidos em experi-

mentação animal ainda não tenham sido reproduzidos integralmente. Já se demonstrou que a enzima xantina-oxidase é liberada na circulação durante condições de isquemia e reperfusão em humanos (cirurgias com isquemia de membros superiores e cirurgia da aorta torácica)^(99,100). A elevação dos substratos da xantina-oxidase, hipoxantinas e xantinas também já foi documentada durante cirurgias de aorta^(101,102). Essas observações sugerem a possibilidade de participação da xantina-oxidase na lesão pulmonar e também na lesão de múltiplos órgãos que podem ocorrer tanto após cirurgias de oclusão temporária da aorta, quanto após a ressuscitação hemodinâmica nas condições de choque circulatório.

Outros órgãos também são acometidos pela isquemia-reperfusão. Já em 1969, Williams *et al.* demonstraram, em cães, que o plasma obtido após duas horas de isquemia, por oclusão da artéria mesentérica superior, ou aquele obtido após mais duas horas de reperfusão, promoveram, "in vitro", depressão da contratilidade do músculo cardíaco⁽¹⁰³⁾. Lefer e Martin demonstraram a presença de uma substância capaz de deprimir a contratilidade do músculo cardíaco após a isquemia e reperfusão da circulação mesentérica. A remoção do pâncreas antes da isquemia esplâncnica bloqueou a produção desse fator, sugerindo a importância desse órgão em sua geração⁽¹⁰⁴⁾.

Anner *et al.* encontraram uma relação entre a elevação dos níveis séricos de TxA₂ e a redução do débito cardíaco, em modelo de oclusão e desoclução infra-renal da aorta de cães⁽⁷⁵⁾. Mathieson *et al.* demonstraram que dez minutos de isquemia do membro superior de voluntários saudáveis, através da aplicação de um torniquete, promove a elevação dos níveis de TxA₂ após a reperfusão. O plasma obtido imediatamente após a reperfusão, quando usado para perfundir músculo papilar de ratos, determinou diminuição na capacidade de contração do mesmo, quando comparado com plasma obtido dos mesmos pacientes antes da isquemia⁽⁷³⁾. Em outros estudos, a utilização de inibidores da ciclooxygenase impediou o aparecimento deste fator depressor da contratilidade miocárdica, em pacientes submetidos a cirurgias para correção de aneurisma da aorta abdominal, reforçando a relação entre a síntese de TxA₂ e depressão cardíaca^(105,106).

Horton e White demonstraram que a isquemia e reperfusão mesentéricas são capazes de induzir um déficit de contratilidade miocárdica a partir da peroxidação dos componentes lipídicos da membrana celular por ERO. Em modelo de isquemia de 20 minutos, através da oclusão da artéria mesentérica superior e de suas colaterais, e reperfusão de 3 a 4 horas, os autores demonstraram uma redução da capacidade de contratilidade do músculo cardíaco (estudado "in vitro"). Paralelamente observaram-se elevações dos níveis de malondialdeído (MDA), subproduto da peroxidação lipídica, tanto no plasma como no tecido miocárdico. A utilização de uma substância inibidora da peroxidação lipídica bloqueou estes efeitos⁽¹⁰⁷⁾.

Os intestinos e o fígado são particularmente importantes nas complicações decorrentes de condições de isquemia e reperfusão. Além de participarem na lesão de órgãos localizados à distância, a partir da geração da xantina-oxidase, eles sofrem localmente os efeitos da isquemia e reperfusão. Os mecanismos de lesão nestes órgãos assemelham-se aos dos pulmões, envolvendo a participação dos mesmos mediadores e células, conforme demonstrado por vários estudos: ERT0 formadas a partir da xantina-oxidase^(110,111), LTB4^(112,113), fator de ativação de plaquetária (PAF)^(114,115), interações entre neutrófilos e endotélio mediadas por moléculas de adesão⁽¹¹⁶⁻¹¹⁸⁾.

A presença desse evento comum de lesão de diferentes órgãos tem gerado especulações sobre a participação da lesão de reperfusão na fisiopatologia da falência de múltiplos órgãos e sistemas que pode acometer pacientes gravemente enfermos.

A fim de estudar as repercussões da isquemia-reperfusão sobre diferentes órgãos, temos utilizado um modelo experimental em cães de oclusão supracelíaca da aorta. Esse modelo foi desenvolvido inicialmente por Poli de Figueiredo, com o objetivo de avaliar os efeitos da oclusão da aorta por um catéter de Fogarty, inserido através de uma das artérias femorais, como medida complementar para a estabilização hemodinâmica no choque hemorrágico, sem estudar, entretanto, as consequências da reperfusão sobre os diversos órgãos⁽¹¹⁹⁾. Costa, a partir do modelo de Poli de Figueiredo, encontrou edema pulmonar nos cães submetidos a isquemia e reperfusão por oclusão e desoclução supracelíaca da aorta com o balão de um catéter de Fogarty. Houve aumento do MDA sérico, sugerindo a presença da peroxidação de componentes lipídicos da membrana por ERT0⁽¹²⁰⁾.

Pinheiro, usando o mesmo modelo de 1 hora de isquemia e 1 hora de reperfusão, estudou o transporte e consumo de

oxigênio pelos tecidos durante a isquemia e reperfusão. Durante a isquemia houve uma queda do consumo de oxigênio pelos tecidos, apesar de níveis adequados de transporte de oxigênio, em função de uma menor quantidade de tecidos sendo perfundida, portanto utilizando oxigênio. Após a reperfusão, houve aumento do consumo de oxigênio, não se evidenciando nenhuma limitação de extração de oxigênio pelos tecidos previamente isquemados, agora reperfundidos⁽¹²¹⁾.

Ainda neste modelo experimental, Araújo estudou as alterações pulmonares e hemodinâmicas decorrentes da oclusão da aorta supracelíaca. A oclusão da aorta promoveu aumento da resistência vascular e pressão arterial sistêmicas. Houve redistribuição do fluxo sanguíneo, com aumento das pressões de átrio direito e de oclusão da artéria pulmonar. Com a desoclução da aorta, houve diminuição da resistência vascular sistêmica e da pressão arterial sistêmica. O retorno do fluxo sanguíneo para o território previamente isquêmico promoveu queda das pressões de enchimento, com consequente queda do débito cardíaco⁽¹²²⁾.

Em relação às trocas gasosas, houve aumento da diferença alvéolo-arterial de oxigênio e tendência de queda da pressão parcial de oxigênio no sangue arterial, apesar de hiper-ventilação. Essa dificuldade de oxigenação é compatível com o edema pulmonar, presente no estudo anatopatológico do grupo isquemia-perfusão.

Pó estudou as alterações sofridas por diferentes órgãos (pulmões, intestino delgado, intestino grosso, fígado, rim, músculo estriado esquelético) nesse modelo. Os animais submetidos a isquemia e reperfusão apresentaram, em relação ao grupo controle, edema pulmonar, lesão da mucosa do intestino delgado (edema, hemorragia e fragmentação). Não foram evidenciadas alterações significativas nos demais órgãos estudados⁽¹²³⁾.

TABELA 2
Exemplos de agentes estudados na terapia da
lesão pulmonar por isquemia-reperfusão

Agentes	Modelo experimental	Efeito
Antioxidantes:		
Dimetiluréia + catalase ⁽⁶⁰⁾	Re-expansão de pulmão de coelho*	Atenuação do edema
Deferoxamina ⁽⁶⁷⁾	Pulmão de rato isolado	Atenuação da peroxidação lipídica
N-acetilcisteína ⁽¹²⁶⁾	Pacientes submetidos a "bypass" cardiopulmonar	Melhor oxigenação
Bloq. dos canais de Ca ⁺⁺ ⁽¹²⁴⁾	I-R de pulmão de coelho*	Atenuação de edema
PGE1 ⁽¹²⁵⁾	I-R de pulmão de coelho	Melhor oxigenação e menos edema
Solução hipocalêmica c/ dextran ⁽¹²⁷⁾	Alotransplante de pulmão em porcos	Atenuou a peroxidação lipídica e o edema pulmonar
Inibidor do NO, L-NAME ⁽⁶⁹⁾	I-R de pulmão de rato isolado	Intensificou aumento da pressão de artéria pulmonar e a lesão pulmonar

ABORDAGENS TERAPÉUTICAS NA LESÃO PULMONAR DE ISQUEMIA-REPERFUSÃO

As abordagens terapêuticas para a lesão de isquemia-reperfusão diretamente no pulmão têm sido estudadas em diferentes modelos experimentais (tabela 2). Sua aplicabilidade clínica, entretanto, ainda requer estudos prospectivos, controlados e randomizados, que determinem seu real papel em atenuar a lesão pulmonar pós-isquêmica.

Levando em conta que a formação de ERTO, incluindo a peroxidação lipídica, pode ter início ainda durante a isquemia pulmonar, as estratégias terapêuticas para a lesão pulmonar pós-isquêmica deveriam ser aplicadas na fase isquêmica e mantidas na reperfusão. Além disso, a manutenção de um fluxo sanguíneo pulmonar adequado possivelmente poderia atenuar o seqüestro de neutrófilos na reperfusão, evitando a amplificação da lesão inicial.

As evidências da participação das ERTO na lesão pulmonar por isquemia-reperfusão à distância motivaram vários estudos com a utilização de medidas antioxidantes de proteção. Klausner *et al.*, por exemplo, promovendo 2 horas de isquemia através de torniquete em membros inferiores de ovelhas, observaram, após 2 horas de reperfusão, aumento da pressão arterial pulmonar, acúmulo de leucócitos nos pulmões e aumento da permeabilidade vascular pulmonar. Essas alterações foram evitadas com o tratamento dos animais com superóxido-dismutase associada a catalase, substâncias varredoras de ERTO⁽¹⁶⁾. Outros estudos experimentais demonstraram que a inibição da xantina-oxidase, ou através do alo-purinol, ou através de dieta rica em tungstênio (capaz de impedir a ativação da enzima), protege contra a lesão pulmonar após isquemia-reperfusão de tecidos localizados à distância^(80,81,84).

Wang *et al.* (1990) estudaram o efeito protetor da superóxido-dismutase em relação à sobrevida em ratos após a isquemia e reperfusão por oclusão da artéria mesentérica superior, assim como sobre as lesões nos pulmões, intestino delgado, coração e fígado. Os ratos, submetidos a 60 minutos de isquemia e sacrificados com 2 horas de reperfusão, apresentaram níveis mais elevados de MDA nos tecidos estudados (indicador da peroxidação dos fosfolípides da membrana celular pelas ERTO) do que o grupo controle (grupo sem isquemia e reperfusão). Os animais que receberam SOD 15 minutos antes da isquemia apresentaram níveis estatisticamente menores de MDA do que os não tratados, embora maiores do que o grupo sem isquemia e reperfusão. Em uma segunda parte do estudo, analisando a sobrevida ao final de 4 horas de reperfusão, esta foi de 33% nos animais não tratados e de 83% nos animais que receberam SOD. Esses resultados, além de suportarem a participação das ERTO na lesão de diferentes tecidos a partir da isquemia e reperfusão do intestino, mostram o possível efeito benéfico da terapia antioxidante⁽⁶⁴⁾. Utilizando o modelo de isquemia-reperfusão

por nós desenvolvido, através da oclusão da aorta supraccálica com um cateter de Fogarty, observamos melhora do edema pulmonar de reperfusão e das trocas gasosas com a administração de N-acetilcisteína na reperfusão^(128,129). A administração dessa mesma droga ainda na isquemia resultou em significativa deterioração hemodinâmica após a desoclução da aorta, com resultante hipotensão e diminuição do débito cardíaco. Nessa situação houve aumento do MDA em tecido pulmonar, em comparação ao grupo controle, provavelmente secundário a pior perfusão pulmonar nesses animais^(65,66). Os mecanismos envolvidos nas alterações cardiovasculares produzidas pela N-acetilcisteína permanecem obscuros, mas podem ser explicados por sua capacidade em favorecer a ação do NO ao mesmo tempo que “varre” outras ERTO, levando à vasodilatação e depressão miocárdica. Resultados distintos obtidos com a mesma droga, que variaram de acordo com o momento de sua administração, demonstram a complexidade da lesão de reperfusão sistêmica e atenta para as complexas interações cardiopulmonares que têm lugar na oclusão e desoclução da aorta.

São poucos os estudos clínicos, prospectivos e com grupo controle que avaliaram os benefícios de medidas terapêuticas para a lesão pulmonar de isquemia-reperfusão de tecidos localizados à distância. Entre eles, Paterson *et al.* demonstraram que a administração de manitol protegeu, quando comparada à administração de salina, a função pulmonar após a isquemia-reperfusão por oclusão temporária da aorta, durante cirurgias para o tratamento de aneurismas⁽⁹⁸⁾. Kretzschmar *et al.* demonstraram melhora da disfunção pulmonar, caracterizada por aumento do “shunt” intrapulmonar, com a administração de N-acetilcisteína em pacientes submetidos a cirurgia com pinçamento da aorta⁽¹³⁰⁾. Esses resultados abrem perspectivas para novos estudos que busquem medidas de se promover a reperfusão, imprescindível para evitar os danos da isquemia, de forma mais segura.

REFERÊNCIAS

1. Scannell G, Waxman K, Vaziri ND, Zhang J, Kaupke CJ, Jalali M, Hecht CC. Hypoxia-induced alterations of neutrophil membrane receptors. *J Surg Res* 1995;59:141-145.
2. Gutierrez G, Palizas F, Doglio G, Wainsztein N, Gallesio A, Pacin J, Dubin A, Schiavi E, Jorge M, Pusajo J, Klein F, Roman ES, Dorfman B, Shottlender J, Giniger R. Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. *Lancet* 1992;339: 195-199.
3. Mathey DG, Kuck KH, Tilsner V, Krebber HJ, Bleifeld W. Nonsurgical coronary artery recanalization in acute transmural myocardial infarction. *Circulation* 1981;63:489-497.
4. Goldhaber SZ. Contemporary pulmonary embolism thrombolysis. *Chest* 1995;107:45s-51s.
5. TIMI Research Group. Immediate vs delayed catheterization and angioplasty following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. TIMI II A results. *JAMA* 1988;260:2849-2858.
6. Rohrer MJ, Giansiracusa DF. Arterial diseases of the extremities. In: Rippe JM, Irwin RS, Alpert JS, Fink MP, eds. *Intensive care medicine*. 2nd ed. Boston: Little, Brown and Co, 1991;1377-1388.

7. Tapson VF, Witty LA. Massive pulmonary embolism. Diagnostic and therapeutic strategies. *Clin Chest Med* 1995;16:329-340.
8. Astiz ME, Rackow EC, Weil MH. Pathophysiology and treatment of circulatory shock. *Crit Care Clin* 1993;9:183-203.
9. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee TS. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest* 1988;94:1176-1186.
10. Shoemaker WC, Wo CCJ, Demetriades D, Belzberg H, Asensio JA, Cornwell EE, Murray JA, Berne TV, Adibi J, Patil RS. Early physiologic patterns in acute illness and accidents: toward a concept of circulatory dysfunction and shock based on invasive and noninvasive hemodynamic monitoring. *New Horiz* 1996;4:395-412.
11. Parks DA, Granger DN. Contributions of ischemia and reperfusion to mucosal lesion formation. *Am J Physiol* 1986;250:G749-G753.
12. Korthuis RJ, Smith JK, Carden DL. Hypoxic reperfusion attenuates postischemic microvascular injury. *Am J Physiol* 1989;256:H315-H319.
13. Reilly PM, Schiller HJ, Bulkley GB. Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. *Am J Surg* 1991;161:488-503.
14. Becker LC, Ambrosio G. Myocardial consequences of reperfusion. *Prog Cardiovasc Dis* 1987;30:23-44.
15. Horiguchi T, Harada Y. The effect of protease inhibitor on reperfusion injury after unilateral pulmonary ischemia. *Transplantation* 1993;55:254-258.
16. Klausner JM, Paterson IS, Kobzik L, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. Oxygen free radicals mediate ischemia-induced lung injury. *Surgery* 1989;105:192-199.
17. Parks DA, Bulkley GB, Granger DN. Role of oxygen free radicals in shock, ischemia, and organ preservation. *Surgery* 1983;94:428-432.
18. Haglund U, Gerdin B. Oxygen-free radicals (OFR) and circulatory shock. *Circ Shock* 1991;34:405-411.
19. Pegg DE. Organ preservation. *Surg Clin North Am* 1986;66:617-632.
20. Okuda M, Lee HC, Chance B, Kumar C. Role of extracellular Ca^{2+} in ischemia-reperfusion injury in the isolated perfused rat liver. *Circ Shock* 1992;37:209-219.
21. Waxman K. Shock: ischemia, reperfusion, and inflammation. *New Horiz* 1996;4:153-160.
22. Ogawa S, Gerlach H, Esposito C, Pasagian-Macaulay A, Brett J, Stern D. Hypoxia modulates the barrier and coagulant function of cultured bovine endothelium. *J Clin Invest* 1990;85:1090-1098.
23. Pinsky D, Stern D. Hypoxia-induced modulation of endothelial cell function. In: Zikria BA, ed. *Reperfusion injuries and clinical capillary leak syndrome*. New York: Futura Publishing Company, Inc., 1991; 31-55.
24. Maier RV, Bulger EM. Endothelial changes after shock and injury. *New Horiz* 1996;4:211-223.
25. Sherry B, Cerami A. Cachectin/tumor necrosis factor exerts endocrine, paracrine, and autocrine control of inflammatory responses. *J Cell Biol* 1988;107:1269-1277.
26. Shreenivas R, Koga S, Karakurum M, Pinsky D, Kaiser E, Brett J, Wolitzky BA, Norton C, Plocinski J, Benjamin W, Burns DK, Goldstein A, Stern D. Hypoxia-mediated induction of endothelial cell interleukin-1. An autocrine mechanism promoting expression of leukocyte adhesion molecules on the vessel surface. *J Clin Invest* 1992;90:2333-2339.
27. Baggioolini M, Walz A, Kunkel SL. Neutrophil-activating peptide-1/interleukin 8, a novel cytokine that activates neutrophils. *J Clin Invest* 1989;84:1045-1049.
28. Arnould T, Michiels C, Remacle J. Increased PMN adherence on endothelial cells after hypoxia: involvement of PAF, CD18/CD11b, and ICAM-1. *Am J Physiol* 1993;264:C1102-C1110.
29. Scannell G. Leukocyte responses to hypoxic/ischemic conditions. *New Horiz* 1996;4:179-183.
30. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985;312:159-163.
31. Grisham MB, Hernandez LA, Granger DN. Xanthine oxidase and neutrophil infiltration in intestinal ischemia. *Am J Physiol* 1986;251:G567-G574.
32. Parks DA, Williams TK, Beckman JS. Conversion of xanthine dehydrogenase to oxidase in ischemic rat intestine: a reevaluation. *Am J Physiol* 1988;254:G768-G774.
33. Zimmerman BJ, Granger DN. Mechanisms of reperfusion injury. *Am J Med Sci* 1994;307:284-292.
34. Weiss SJ. Oxygen, ischemia and inflammation. *Acta Physiol Scand* 1986;548:9-37.
35. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med* 1991;91:14s-22s.
36. Bast A, Haenen GRMM, Doelman CJ. Oxidants and antioxidants: State of the art. *Am J Med* 1991;91:2s-13s.
37. Reuter A, Klinger W. The influence of systemic hypoxia and reoxygenation on the glutathione redox system of brain, liver, lung and plasma in newborn rats. *Exp Toxic Pathol* 1992;44:339-343.
38. Barth A, Bauer R, Kluge H, Gedrange T, Walter B, Klinger W, Zwicker U. Brain peroxidative and glutathione status after moderate hypoxia in normal weight and intra-uterine growth-restricted newborn piglets. *Exp Toxic Pathol* 1995;47:139-147.
39. Fisher AB, Dodia C, Tan Z, Ayene I, Eckenhoff RG. Oxygen-dependent lipid peroxidation during lung ischemia. *J Clin Invest* 1991;88:674-679.
40. Rhoden EL, Mauri M, Petteff L, Klein AB, Kalil NA, Pereira-Lima L, Rhoden CR. Lipoperoxidação das membranas celulares dos hepatócitos causada pela formação de radicais livres em fígados submetidos à isquemia-reperfusão: modelo experimental em ratos. *Rev Bras Cir 1996;86:3-5.*
41. Rhoden EL, Mauri M, Petteff L, Klein AB, Kalil NA, Pereira-Lima L, Rhoden CR. Efeito da reperfusão na lesão tecidual causada por radicais livres em ratos submetidos a isquemia hepática. *GED 1996;15:49-52.*
42. Ar'rajab A, Dawidson I, Fabia R. Reperfusion injury. *New Horiz* 1996; 4:224-234.
43. Belivacqua MP, Pober JS, Mendrick DL, Cotran RS, Gimbrone Jr MA. Identification of an inducible endothelial-leukocyte adhesion molecule. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:9238-9242.
44. Spertini O, Luscinskas FW, Kansas GS, Munro JM, Griffin JD, Gimbrone Jr MA, Tedder TF. Leukocyte adhesion molecule-1 (LAM-1, L-selectin) interacts with an inducible endothelial cell ligand to support leukocyte adhesion. *J Immunol* 1991;147:2565-2573.
45. Tedder TF, Steeber DA, Chen A, Engel P. The selectins: vascular adhesion molecules. *FASEB J* 1995;9:866-873.
46. Zimmerman GA, Prescott SM, McIntyre TM. Endothelial cell interactions with granulocytes: tethering and signaling molecules. *Immunol Today* 1992;13:93-100.
47. Albelda SM, Swith CW, Ward PA. Adhesion molecules and inflammatory injury. *FASEB J* 1994;8:504-512.
48. Muller WA, Weigl AS, Deng X, Phillips DM. PECAM-1 is required for transendothelial migration of leukocytes. *J Exp Med* 1993;178:449-460.
49. Bogen S, Pak J, Garifalou M, Deng X, Muller WA. Monoclonal antibody to murine PECAM-1 (CD31) blocks acute inflammation in vivo. *J Exp Med* 1994;179:1059-1064.
50. Babior BM. The respiratory burst. In: Lehrer RI. *Neutrophils and host defense*. Ann Intern Med 1988;15:127-142.
51. Roos D. The involvement of oxygen radicals in microbicidal mechanisms of leukocytes and macrophages. *Klin Wochenschr* 1991;69: 975-980.
52. Weiss SJ. Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med* 1989;320: 365-376.

53. Arndt H, Kubes P, Granger DN. Involvement of neutrophils in ischemia-reperfusion injury in the small intestine. *Klin Wochenschr* 1991;69:1056-1060.
54. Welbourn CRB, Goldman G, Paterson IS, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. Neutrophil elastase and oxygen radicals: synergism in lung injury after hindlimb ischemia. *Am J Physiol* 1991;260:H1852-H1856.
55. Menger MD. Microcirculatory disturbances secondary to ischemia-reperfusion. *Transpl Proc* 1995;27:2863-2865.
56. Conger JD, Weil JV. Abnormal vascular function following ischemia-reperfusion injury. *J Invest Med* 1995;43:431-442.
57. Jerome SN, Doré M, Paulson JC, Smith CW, Korthuis RJ. P-selectin and ICAM-1-dependent adherence reactions: role in the genesis of postischemic no-reflow. *Am J Physiol* 1994;266:H1316-H1321.
58. Heffner JE, Fracica P. Ischemia-reperfusion edema of the lung: advances in mechanistic understanding. In: Nitric oxide and radicals in the pulmonary vasculature. Armonk: Futura Publishing, 1996;105-134.
59. Fisher AB, Al-Mehdi A. Lipid and protein oxidation in ischemia-reperfusion of the lung. In: Nitric oxide and radicals in the pulmonary vasculature. Armonk: Futura Publishing, 1996;45-62.
60. Jackson RM, Veal CF, Alexander CB, Brannen AL, Fulmer JD. Re-expansion pulmonary edema. A potential role for free radicals in its pathogenesis. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:1165-1171.
61. Levinson R, Shure D, Moser K. Reperfusion pulmonary edema after pulmonary thromboendarterectomy. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:1241-1245.
62. Trulock EP. Lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;43:431-442.
63. Messent M, Sinclair DG, Quinlan GJ, Mumby SE, Gutteridge JMC, Evans TW. Pulmonary vascular permeability after cardiopulmonary bypass and its relationship to oxidative stress. *Crit Care Med* 1997;25:425-429.
64. Wang J, Chen H, Wang T, Diao Y, Tian K. Oxygen-derived free radicals induced cellular injury in superior mesenteric artery occlusion shock: protective effect of superoxide dismutase. *Circ Shock* 1990;32:31-41.
65. Holanda MA. Ação da N-acetilcisteína na isquemia-reperfusão por oclusão da aorta em cães: alterações hemodinâmicas, respiratórias, metabólicas e do estresse oxidativo. Tese (Doutorado), Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 1998.
66. Holanda MA, Pinheiro BV, Araújo FG, Percário S, Romaldini H. N-acetylcisteína effect in dogs submitted to ischemia-reperfusion (I-R) syndrome by aortic occlusion. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:A812.
67. Zhao G, Ayene I, Fisher AB. Role of iron in ischemia-reperfusion oxidative injury of rat lungs. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;16:293-299.
68. Seibert AF, Haynes J, Taylor A. Ischemia-reperfusion injury in the isolated rat lung. Role of flow and endogenous leukocytes. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:270-275.
69. Lu Y-T, Liu SF, Mitchell JA, Malik AB, Hellewell PG, Evans TW. The role of endogenous nitric oxide in modulating ischemia-reperfusion injury in the isolated, blood-perfused rat lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:273-279.
70. Gelman S. The pathophysiology of aortic cross-clamping and unclamping. *Anesthesiology* 1995;2:1026-1060.
71. Klausner JM, Anner H, Paterson IS, Kobzik L, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. Lower torso ischemia-induced lung injury is leukocyte dependent. *Ann Surg* 1988;208:761-767.
72. Stallone RJ, Lim Jr RC, Blaisdell FW. Pathogenesis of the pulmonary changes following ischemia of the lower extremities. *Ann Thorac Surg* 1969;7:539-549.
73. Mathieson MA, Dunham BM, Huval WV, Lelcuk S, Stemp LJ, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. Ischemia of the limb stimulates thromboxane production and myocardial depression. *Surg Gynecol Obst* 1983;157:500-504.
74. Lelcuk S, Alexander F, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. Thromboxane A₂ moderates permeability after limb ischemia. *Ann Surg* 1985;202:642-646.
75. Anner H, Kaufman Jr RP, Kobzik L, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. Pulmonary hypertension and leukosequestration after lower torso ischemia. *Ann Surg* 1987;206:642-648.
76. Klausner JM, Paterson IS, Goldman G, Kobzik L, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. Thromboxane A₂ mediates increased pulmonary microvascular permeability following limb ischemia. *Circ Res* 1989;64:1178-1189.
77. Klausner JM, Paterson IS, Kobzik L, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. Leukotrienes but not complement mediate limb ischemia-induced lung injury. *Ann Surg* 1989;209:462-470.
78. Burghuber OC, Strife RJ, Zirrolli J, Henson PM, Henson JE, Mathias MM, Reeves JT, Murphy RC, Voelkel NF. Leukotriene inhibitors attenuate rat lung injury induced by hydrogen peroxide. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:778-785.
79. Lehr HA, Guhlmann A, Nolte D, Keppler D, Messmer K. Leukotrienes as mediators in ischemia-reperfusion injury in a microcirculation model in the hamster. *J Clin Invest* 1991;87:2036-2041.
80. Terada LS, Dormish JJ, Shanley PF, Leff JA, Anderson BO, Repine JE. Circulating xanthine oxidase mediates lung neutrophil sequestration after intestinal ischemia-reperfusion. *Am J Physiol* 1992;263:L394-L401.
81. Poggetti RS, Moore FA, Moore EE, Koeike K, Banerjee A. Simultaneous liver and lung injury following gut ischemia is mediated by xanthine oxidase. *J Trauma* 1992;32:723-728.
82. Repine JE, Cheronics JC, Rodell TC, Linas SL, Patt A. Pulmonary oxygen toxicity and ischemia-reperfusion injury. A mechanism in common involving xanthine oxidase and neutrophils. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:483-485.
83. Nielsen VG, Weinbroum A, Tan S, Samuelson PN, Gelman S, Parks DA. Xanthine oxidoreductase release after descending thoracic aorta occlusion and reperfusion in rabbits. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:1222-1227.
84. Nielsen VG, Tan S, Weinbroum A, McCammon AT, Samuelson PN, Gelman S, Parks DA. Lung injury after hepatoenteric ischemia-reperfusion: role of xanthine oxidase. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1364-1369.
85. Anderson BO, Moore EE, Moore FA, Leff JA, Terada LS, Harken AH, Repine JE. Hypovolemic shock promotes neutrophil sequestration in lungs by a xanthine oxidase-related mechanism. *J Appl Physiol* 1991;71:1862-1865.
86. Caty MG, Guice KS, Oldham KT, Remick DG, Kunkel SL. Evidence for tumor necrosis factor-induced pulmonary microvascular injury after intestinal ischemia-reperfusion injury. *Ann Surg* 1990;212:694-700.
87. Phan SH, Gannon DE, Varani J, Ryan US, Ward PA. Xanthine oxidase activity in rat pulmonary artery endothelial cells and its alteration by activated neutrophils. *Am J Pathol* 1989;134:1201-1211.
88. Rosen GM, Freeman BA. Detection of superoxide generated by endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:7269-7273.
89. Freeman BA. Detection of vascular endothelial release of reactive oxygen species - Extracellular mediators of pulmonary response to oxidant stress. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:A17.
90. Welbourn R, Goldman G, Lobjek L, Paterson IS, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. Role of neutrophil adherence receptors (CD 18) in lung permeability following lower torso ischemia. *Circ Res* 1992;71:82-86.
91. Miller LJ, Bainton DF, Borregaard N, Springer TA. Stimulated mobilization of monocyte Mac-1 and p150,95 adhesion proteins from an intracellular vesicular compartment to the cell surface. *J Clin Invest* 1987;80:535-544.
92. Tonnesen MG, Anderson DC, Springer TA, Knedler A, Avdi N, Henson PM. Adherence of neutrophils to cultured human microvascular endothelial cells. Stimulation by chemotactic peptides and lipid mediators.

- ators and dependence upon the Mac-1, LFA-1, p150,95 glycoproteinfamily. *J Clin Invest* 1989;83:637-646.
93. Carden DL, Young JA, Granger DN. Pulmonary microvascular injury after intestinal ischemia-reperfusion: role of P-selectin. *J Appl Physiol* 1993;75:2529-2534.
94. Hill J, Lindsay T, Rusche J, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. A Mac-1 antibody reduces liver and lung injury but not neutrophil sequestration after intestinal ischemia-reperfusion. *Surgery* 1992;112:166-172.
95. Deeb GM, Grum CM, Lynch MJ, Guynn TP, Gallagher KP, Ljungman AG, Bolling SF, Morganroth ML. Neutrophils are not necessary for induction of ischemia-reperfusion lung injury. *J Appl Physiol* 1990;68:374-381.
96. Gerkin TM, Oldham KT, Guice KS, Hinshaw DB, Ryan US. Intestinal ischemia-reperfusion injury causes pulmonary endothelial cell ATP depletion. *Ann Surg* 1993;217:48-56.
97. Paterson IS, Klausner JM, Pugatch R, Allen P, Mannick JA, Shepro D, Hechtman HB. Noncardiogenic pulmonary edema after abdominal aortic aneurysm surgery. *Ann Surg* 1989;209:231-236.
98. Paterson IS, Klausner JM, Goldman G, Pugatch R, Feingold H, Allen P, Mannick JA, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. Pulmonary edema after aneurysm surgery is modified by mannitol. *Ann Surg* 1989;210:796-801.
99. Friedl HP, Smith DJ, Till GO, Thomson PD, Louis DS, Ward PA. Ischemia-reperfusion in humans. Appearance of xanthine-oxidase activity. *Am J Pathol* 1990;136:491-495.
100. Tan S, Gelman S, Wheat JK, Parks DA. Circulating xanthine oxidase in human ischemia reperfusion. *S Med J* 1995;88:479-482.
101. Schoenberg MH, Fredholm BB, Hohlbach G. Changes in acid-base status, lactate concentration and purine metabolites during reconstructive aortic surgery. *Acta Chir Scand* 1985;151:227-233.
102. Frank RS, Moursi MM, Podrazik RM, Zelenock GB, D'Alecy LG. Renal vasoconstriction and transient declamp hypotension after infrarenal aortic occlusion: role of plasma purine degradation products. *J Vasc Surg* 1988;7:515-523.
103. Williams Jr LF, Goldberg AH, Polansky BJ, Byrne JJ. Myocardial effects of intestinal ischemia. *J Surg Res* 1969;9:319-323.
104. Lefer AM, Martin J. Origin of myocardial depressant factor in shock. *Am J Physiol* 1970;218:1423-1427.
105. Utsunomiya T, Krausz MM, Dunham B, Mannick JA, Allen PD, Shepro D, Hechtman HB. Maintenance of cardiodynamics with aspirin during abdominal aortic aneurysmectomy (AAA). *Ann Surg* 1981;194:602-608.
106. Huval WV, Lelcuk S, Allen PD, Mannick JA, Shepro D, Hechtman HB. Determinants of cardiovascular stability during abdominal aortic aneurysmectomy (AAA). *Ann Surg* 1984;199:216-222.
107. Horton JW, White DJ. Lipid peroxidation contributes to cardiac deficits after ischemia and reperfusion of the small bowel. *Am J Physiol* 1993;264:H1686-H1692.
108. Von Ritter C, Hinder RA, Oosthuizen MMJ, Svensson LG, Hunter SJS, Lambrecht H. Gastric mucosal lesions induced by hemorrhagic shock in baboons. Role of oxygen-derived free radicals. *Dig Dis Sci* 1988;33:857-864.
109. Perry MA, Wadhwa S, Parks DA, Pickard W, Granger DN. Role of oxygen radicals in ischemia-induced lesions in the cat stomach. *Gastroenterology* 1986;90:362-367.
110. Zimmerman BJ, Grisham MB, Granger DN. Role of oxidants in ischemia/reperfusion-induced granulocyte infiltration. *Am J Physiol* 1990;258:G185-G190.
111. Horton JW, Walker PB. Oxygen radicals, lipid peroxidation, and permeability changes after intestinal ischemia and reperfusion. *J Appl Physiol* 1993;74:1515-1520.
112. Mangino MJ, Anderson CB, Murphy MK, Brunt E, Turk J. Mucosal arachidonate metabolism and intestinal ischemia-reperfusion injury. *Am J Physiol* 1989;257:G299-G307.
113. Zimmerman BJ, Guillory DJ, Grisham MB, Gaginella TS, Granger DN. Role of leukotriene B₄ in granulocyte infiltration into the postischemic feline intestine. *Gastroenterology* 1990;99:1358-1363.
114. Filep J, Hermán F, Braquet P, Mózes T. Increased levels of platelet-activating factor in blood following intestinal ischemia in the dog. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;158:353-359.
115. Kubes P, Ibbotson G, Russell J, Wallace JL, Granger DN. Role of platelet-activating factor in ischemia/reperfusion-induced leukocyte adherence. *Am J Physiol* 1990;259:G300-G305.
116. Hernandez LA, Grisham MB, Twohig B, Arfors KE, Harlan JM, Granger DN. Role of neutrophils in ischemia-reperfusion-induced microvascular injury. *Am J Physiol* 1987;253:H699-H703.
117. Granger DN, Russell J, Arfors KE, Rothlein R, Anderson DC. Role of CD11/CD18 and ICAM-1 in ischemia-reperfusion induced leukocyte adherence and emigration in mesenteric venules. *FASEB J* 1991;5: A1753.
118. Kurtel H, Zhang S, Tso P, Granger DN. Granulocyte accumulation in different layers of small intestine during ischemia-reperfusion (I/R): role of leukocyte adhesion glycoprotein CD11/CD18. *Gastroenterology* 1991;100:A223.
119. Poli de Figueiredo LF, Peres CA, Attalah NA, Romaldini H, Miranda Jr F, Francisco Jr J, Burihan E. Hemodynamic improvement in hemorrhagic shock by aortic balloon occlusion and hypertonic saline solutions. *Cardiovasc Surg* 1995;3:679-686.
120. Costa MLG. Estudo das repercussões da síndrome de isquemia-reperfusão sobre a estrutura pulmonar de cães: papel dos radicais livres. Tese (Mestrado), Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 1994.
121. Pinheiro BV. Alterações no metabolismo do oxigênio em um modelo de isquemia-reperfusão sistêmica em cães. Tese (Mestrado), Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 1995.
122. Araújo FG. Repercussões pulmonares e hemodinâmicas da isquemia-reperfusão supraceliaca da aorta: estudo experimental em cães. Tese (Doutorado), Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 1996.
123. Pó JF. Isquemia e reperfusão na oclusão aórtica em cães. Alterações hemodinâmicas, ação de radicais livres e lesões estruturais. Tese (Mestrado), Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 1995.
124. Haverich A, Karck M. Role of calcium channel blockers in postischemic lungs. *Ann N Y Acad Sci* 1994;723:51-58.
125. Yasunori MY, Waddell TK, Puskas JD, Hirai T, Nakajima S, Slutsky AS, Patterson GA. Amelioration of post-ischemic lung reperfusion injury by prostaglandin E1. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:882-889.
126. De Backer WA, Amsel B, Jorens PG, Bossaert L, Hiemstra PS, Von Noort P, Van Overveld FJ. N-acetylcysteine pretreatment of cardiac surgery patients influences plasma neutrophil elastase and neutrophil influx in broncoalveolar lavage fluid. *Int Care Med* 1996;22:900-908.
127. Sakamaki F, Hoffman H, Muller C, Dienemann H, Messmer K, Schildberg FW. Reduced lipid peroxidation and ischemia-reperfusion injury after lung transplantation using low-potassium dextran solution for lung preservation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1073-1081.
128. Pinheiro BV, Holanda MA, Araújo FG, Ferreira RG, Romaldini H. Effects of N-acetylcysteine (NAC) on lung gas exchange, lipid peroxidation and histopathological findings in dogs submitted to the reperfusion injury by aortic occlusion. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:A582.
129. Pinheiro BV. Repercussões da lesão de reperfusão por oclusão temporária supraceliaca da aorta em cães. Efeitos da N-acetilcisteina. Tese (Doutorado), Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 1998.
130. Kretzschmar M, Klein U, Palutke M, Schirrmeister W. Reduction of ischemia-reperfusion syndrome after abdominal aortic aneurysmectomy by N-acetylcysteine but not mannitol. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:657-664.