
MEDIADORES HUMORAIS NAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS IDIOPÁTICAS. NOVOS CONCEITOS FISIOPATOLÓGICOS

ALBERTO SCHANAIDER
UMBERTO PERROTTA
LOUIS BARRUCAND

SCHANAIDER A, PERROTTA U & BARRUCAND L - Mediadores humorais nas doenças inflamatórias intestinais idiopáticas. Novos conceitos fisiopatológicos. *Rev bras Colo-proct*, 1995; 15(4): 199- 202

RESUMO: As doenças inflamatórias intestinais idiopáticas representam ainda um desafio clínico-cirúrgico. Deste modo, este artigo procura rever conceitos fisiopatológicos, obtidos em pesquisas recentes, com o objetivo de consubstanciar novas propostas terapêuticas na abordagem da retocolite ulcerativa (RCU) e da doença de Cröhn (DC).

UNITERMOS: mediadores humorais; doença inflamatória intestinal; fisiopatologia

A literatura sobre a doença de Cröhn e a retocolite ulcerativa identifica como prováveis agentes etiológicos a presença de fatores alimentares, genéticos, infecciosos, imunológicos e psicossomáticos^(2, 6, 10). A partir da década de 80, vários pesquisadores começaram a evidenciar a importância da participação de mediadores humorais na gênese das doenças inflamatórias intestinais^(1, 4, 20, 42). Dentre estes dar-se-á ênfase ao sistema complemento ativado, as citocinas (interleucinas e caquetinas ou fatores de necrose tumoral), aos radicais livres derivados do oxigênio, aos produtos derivados da decomposição do ácido araquidônico (prostaglandinas, tromboxanes e leucotrienos).

A hipótese que correlaciona a liberação dos mediadores humorais com a participação do sistema imunológico, a nível de mucosa intestinal, parece promissora⁽³⁸⁾. A função normal de reconhecimento de toxinas ou antígenos agressores, diferenciando-os de componentes estruturais celulares, habitualmente preserva a integridade da mucosa intestinal do hospedeiro ("self and nonself discrimination")⁽²⁵⁾. Assim a neutralização destes agentes lesivos depende da interação entre complexos mecanismos biológicos moleculares, que regulam a ativação de processos inflamatórios, e a amplitude de ação da resposta efetora do sistema imunológico. Atualmente, os estudos acerca deste tema objeti-

vam elucidar as prováveis causas da eventual ruptura deste equilíbrio homeostático celular, haja visto ter sido constatado, em *anima nobile*, que um mediador humoral pode modular não só efeitos benéficos, mas também deletérios.

Citoquinas

Durante a fase aguda da doença de Cröhn e da retocolite ulcerativa, um grande número de monócitos e neutrófilos deixam a corrente sanguínea e migram em direção à mucosa e à submucosa envolvidas no processo inflamatório⁽²⁵⁾. Neste contexto, sobressaem as interleucinas (IL) produzidas pelos macrófagos, linfócitos e leucócitos aderidos ao endotélio, e o fator de necrose tumoral (TNF), sintetizado preferencialmente por macrófagos ativados^(23, 36). A exemplo de outros mediadores humorais podem ser considerados hormônio, com ações à distância, autócrina e parácrina. Diversos investigadores já evidenciaram elevação das quantidades de IL-1, IL-6 e FNT-alfa na mucosa intestinal de pacientes portadores de doenças inflamatórias intestinais idiopáticas, se comparada com a de indivíduos normais⁽³⁴⁾. A nível tecidual estes agentes pro-inflamatórios produzem aumento da aderência leucocitária ao endotélio vascular, ativação de macrófagos linfócitos, elevação dos níveis de prostaglandinas (PGE₂ e PGI₂) e estimulam a produção de fibroblastos e colágeno⁽³⁸⁾. Estes efeitos, portanto, compreendem a retroalimentação do processo inflamatório e podem estar correlacionados à complicações evolutivas tais como a formação de estenoses em alças intestinais. Observam-se ainda ações sistêmicas e que compõe o quadro clínico da DC e da RCU. A febre é produzida por estimulação hipotalâmica associada a interação entre a IL-1 e a PGE₂; a anorexia, o hipermetabolismo com degradação protéica e emagrecimento e a caquexia, podem ser atribuídos a IL-1 e ao FNT^(25, 38).

Complemento ativado

O sistema do complemento é ativado, pelas vias clássica ou alternativa, como resultado do contato de frações lipopolissacarídicas de endotoxinas bacterianas que penetram na microcirculação, em decorrência da inflamação intestinal. Assim os principais produtos desta ativação são as fra-

ções C₃a, C₃b, C₄a e C₃a. O resultado da ativação do complemento, nestas doenças, pode ser a destruição tecidual nas fases aguda e crônica^(9, 14). Estudos com o uso de anticorpos monoclonais, em pacientes portadores de retocolite ulcerativa, demonstraram depósito apical de C₃b ativado na superfície do epitélio da mucosa intestinal comprometida⁽¹⁴⁾. Dentre as atividades destes vários compostos de complemento ativado são conhecidas a quimiotáxia para os neutrófilos com marginação destes, o aumento da permeabilidade vascular, a liberação de histamina por ativação direta de mastócitos e a agregação celular sangüínea⁽³⁷⁾. Observa-se pois, a participação efetiva, deste sistema, na formação do edema e hiperemia mucosos (caracterizadas por um elevado número de polimorfonucleares), no espessamento da parede intestinal e na infiltração do mesentério. Facilita ainda o sangramento e quando da formação de microtrombo, pode coadjuvar na gênese de úlceras, promovendo o aparecimento do padrão característico de seixos de rio ("cobblestone").

Radicais livres derivados do oxigênio

Por definição os radicais livres derivados do oxigênio, denominados também de oxirradicais, ou radicais oxigênio livres, são moléculas que contém elétrons não emparelhados no orbital externo⁽³⁷⁾. Dotados, pois, de capacidade oxidativa citotóxica mostram-se capazes de exercer uma ação destrutiva sobre microorganismos agressores. Entretanto, oxidam enzimas, lesam membranas celulares desencadeando um processo de peroxidação lipídica, promovem alteração da morfologia celular por ação sobre os microfilamentos citoplasmáticos (citoesqueletólise), exercem um efeito mutagênico sobre o DNA, além de interferir com o influxo de cálcio e com a bomba de transporte iônico transmembrana⁽³⁷⁾. São gerados pela cadeia respiratória, onde em condições fisiológicas somente 2% do oxigênio molecular captado, à nível mitocondrial, forma espécies ativas de oxigênio. Todavia, os processos de isquemia seguidos pela reperfusão visceral, bem como as reações inflamatórias também produzem radicais livres. Destes, o mais deletério é o anionte hidroxila (OH⁻) em cuja síntese se faz necessária a presença do ferro, que age como catalisador na reação que o produz (Fenton)⁽¹²⁾. Outros mediadores liberados na gênese dos radicais livres são as cloraminas. Existem mecanismos de defesa intracelular, capazes de inativar estes radicais (a exemplo do superóxido dismutase, da catalase e do sistema glutatião), porém estas reservas biológicas naturais esgotam-se quando da manutenção do agente agressor⁽²⁹⁾. Assim, nas doenças inflamatórias intestinais (RCU e DC), caracterizadas por ciclos de agudização, há uma intensa participação de polimorfonucleares, responsáveis diretos pela produção dos radicais livres. Uma das hipóteses mais aceitas para o desenvolvimento destas afecções, sugere que a invasão bacteriana ou de endotoxinas na lâmina própria da mucosa intestinal, desencadearia a resposta inflamatória, onde sucessivas reações integradas pelos agentes quimiotáxicos (leucotrienos, interleucinas, fator de necrose tumoral, fator de ativação plaquetária, complemento ativado-C₃a e outros⁽³⁾),

promoveriam a aderência neutrofilica à superfície endotelial e intensificariam a produção de radicais oxigênio livres, com conseqüente lesão tecidual. A comprovação de níveis elevados de LTB₄, na mucosa intestinal de pacientes portadores de DC e RCU, corroboram tais fatos⁽⁴⁰⁾. Logo, depreende-se que a presença de necrose, ulceração, hemorragia (gerando ferro como substrato para a hidroxila), abscessos em cripta, fístulas, problemas de absorção, diarreia e emagrecimento, estão correlacionados a este intenso mecanismo de explosão oxidativa. Faz-se mister, ainda, alertar para o potencial carcinogênico conseqüente ao estresse oxidativo crônico e que ocorre pelo efeito de mutação ocasionada por uma instabilidade dos ácidos ribonucléicos, com a eventual ativação de oncogenes, ou até mesmo a mutação de um gene supressor para determinados tipos de tumores^(8, 43).

Derivados do ácido araquidônico (prostaglandinas, tromboxanes e leucotrienos)

Os mediadores lipídicos liberados durante o processo inflamatório, após a ação dos radicais livres, causam aumento da permeabilidade vascular com edema e hiperemia⁽²⁵⁾, porém alguns mediadores sintetizados, nesta reação, apresentam efeitos antagônicos. Existe um equilíbrio homeostático entre a prostaciclina-PGI₂ (efeito vasodilatador e de antiagregação plaquetária), e a tromboxane-TAX₂ (vasoconstrição e agregação plaquetária). A ruptura deste pode causar ações nocivas às vísceras e ao endotélio. Através da ativação inicial da fosfolipase A, há degradação do ácido araquidônico por duas vias enzimáticas principais a ciclo-oxigenase e a lipo-oxigenase. Esta peroxidação lipídica, a nível de epitélio intestinal, catalisa respectivamente a formação de prostaglandinas associadas a tromboxanes e de leucotrienos⁽³⁹⁾. Já foi comprovada, nas doenças inflamatórias intestinais idiopáticas, a presença de níveis elevados de prostaglandinas (primariamente a PGE₂), encontradas nas fezes, no sangue venoso, na urina e na mucosa retal⁽¹¹⁾. Parece que a existência destes metabólitos no trato gastrointestinal se correlaciona com a atividade da doença⁽³³⁾. As PGE₂ e PGI₂, exercem uma função inibitória da quimiotaxia e da adesão dos leucócitos e da geração de radicais livres, apresentando pois, ações antiinflamatórias⁽²²⁾. Da mesma forma sabe-se que a lesão endotelial, pelo processo inflamatório, reduz a presença de prostaglandina sintetase favorecendo as ações da tromboxane⁽³⁷⁾. Torna-se evidente, portanto, que esta ação multifatorial pode ser lesiva em alguns momentos e protetora em outros. Estudos adicionais precisam ser empreendidos, visando esclarecer o mecanismo exato e o momento em que agem estes mediadores. Quanto aos leucotrienos, são potentes quimiotáxicos para os neutrófilos ativados, além de induzirem o aumento da permeabilidade vascular e a contração da musculatura lisa do trato gastrointestinal^(16, 24, 25). Dentre os leucotrienos, o LTB₄ tem sido o mais pesquisado nas doenças inflamatórias intestinais. Todavia observam-se relatos preliminares do possível papel dos sulfidoleucotrienos (LTC₄, LTD₄, LTE₄) que se encontram em níveis três vezes maiores do que aqueles encontrados na mucosa normal⁽²⁵⁾.

Depreende-se portanto, que a mucosa intestinal normal e seu sistema imune estão submetidos a constantes estímulos inflamatórios e a ações reguladoras antiinflamatórias, conjunto este cuidadosamente balanceando de forma a promover uma defesa adequada do hospedeiro, sem que haja destruição da barreira mucosa intestinal e/ou de suas células. Há um conceito emergente sobre o quão perigosamente nos encontramos na fronteira entre o normal e a instalação das doenças inflamatórias intestinais. De uma forma resumida, o mecanismo fisiopatológico destas é desencadeado pelo contato inicial de moléculas antigênicas estimuladoras (lipopolissacarídeos, peptídeosglicans ou outros produtos da parede bacteriana), no lúmen do tubo digestivo. Segue-se a ativação direta de granulócitos e de macrófagos com subsequente mobilização do complemento ativado e de outros agentes quimiotáticos para os neutrófilos (leucotrienos, interleucinas, fator de ativação plaquetária, fator de necrose tumoral)^(16, 25). Aduz-se a marginação e a adesão leucocitária com a participação de moléculas de adesão intercelular (ICAM 1 e 2, CD-11, CD-18)^(21, 28, 36, 42). Sobrevém a produção de oxirradicais pelos neutrófilos e endotélio, além da conseqüente peroxidação lipídica das membranas celulares e fenômenos vasomotores, a nível de microcirculação. As repercussões celulares instalam-se e são observados: edema mitocondrial com desarranjo funcional, perda da integridade das membranas por ação direta dos radicais livres e peroxidação lipídica, falência do transporte iônico. Em última instância ocorrerá a morte celular. A histopatologia⁽²¹⁾ revela um processo inflamatório, expresso por um recrutamento anormal de leucócitos, edema, aumento da permeabilidade vascular com hiperemia e friabilidade mucosa, hemorragias, ulcerações, microabscessos e estenose ou malig-nização ulterior.

A elucidação de alguns destes complexos mecanismos relacionados a imunocompetência orgânica e a resposta humoral permitiu o progressivo desenvolvimento de linhas de pesquisa que hoje objetivam a introdução de novos recursos terapêuticos no controle da doença de Cröhn e da retocolite ulcerativa. No tratamento, através do uso de fármacos, sobressaem-se os aminossalicilatos (sulfasalazina e o ácido 5-amino salicílico), os esteróides, os imunomoduladores (azathioprina e a 6-mercaptopurina, o metotrexato, e a ciclosporina A), além dos antibióticos (metronidazol e ciprofloxacina). Obviamente considerável heterogeneidade existe na apresentação, na evolução e no prognóstico dos pacientes e portanto os esquemas terapêuticos variam de acordo com cada caso. O desconhecimento do real mecanismo de ação destas substâncias ainda impede a sua seletividade. No entanto, verificam-se que os derivados salicílicos agem inibindo a interleucina-1, as vias de degradação do ácido araquidônico, o fator de ativação plaquetária e a ação dos radicais livres derivados do oxigênio^(7, 35, 42). Certas dúvidas persistem no que tange a ação das prostaglandinas como mediador humoral pró-inflamatório. Apesar da eficácia do tratamento com salicilato, a administração (quer por via retal ou sob forma de clister), de antiinflamatórios não-esterói-

des inibidores da via ciclooxigenase (a exemplo da indometacina), não melhora o quadro clínico da retocolite ulcerativa^(17, 18, 31, 32). Provavelmente, a ineficácia do método pode ser atribuída ao bloqueio de certas prostaglandinas (PGE₂ e PGI₂), cujos efeitos são benéficos na doença inflamatória intestinal, conforme supracitado. Com relação aos esteróides, a outrora tão decantada propriedade antiinflamatória inespecífica parece estar correlacionada à inibição da ativação macrofágica e da quimiotaxia e marginação dos polimorfonucleares, aduzida de efeito estabilizador das membranas plasmáticas, que impede a ativação da fosfolipase A^(17, 41). No que diz respeito aos inativadores dos radicais oxigênio livres, similares farmacológicos poderão ser utilizados, com perspectiva promissora no tratamento das doenças inflamatórias intestinais inespecíficas. Neste particular enfatizam-se diversos fármacos entre os quais: a vitamina E⁽¹³⁾, a vitamina C⁽³⁰⁾, a acetilcisteína⁽³⁷⁾, o dimetilsulfóxido⁽⁵⁾, o manitol⁽²⁷⁾, o ácido fólico⁽¹⁹⁾, o alopurinol⁽³⁷⁾, a deferoxamina^(37, 44). Cabe ressaltar que diversos inativadores já foram testados em estudos experimentais e ensaios clínicos e se encontram em uso, a exemplo do ácido fólico, um inibidor da xantina e do anionte superóxido, que é preconizado como terapia suplementar na retocolite ulcerativa⁽¹⁹⁾. Inibidores seletivos, ou antagonistas de receptores de produtos derivados do ácido araquidônico têm sido identificados⁽³⁾. Da mesma forma, a síntese de anticorpos monoclonais antiendotoxina específica pode ser uma opção estratégica futura no controle da ação do complemento, do fator de necrose tumoral e da interleucina⁽³⁷⁾. No que se refere aos imunomoduladores, a ciclosporina parece promissora pois interfere seletivamente com a síntese e liberação da interleucina-2, responsável pela ativação dos linfócitos T e B e da resposta macrofágica. Pesquisas recentes demonstraram resultados favoráveis, com o uso desta substância na doença de Cröhn com fístula e na retocolite ulcerativa severa⁽¹⁵⁾.

A despeito deste novo horizonte terapêutico não pode ser esquecido que todos os fármacos apresentam, em maior ou menor grau, efeitos colaterais ou reações tóxicas e portanto a sua utilização deve obedecer preceitos rígidos quanto ao conhecimento amplo de suas características bioquímicas, bem como dos seus mecanismos de ação.

CONCLUSÃO

Tamanha complexidade não pode ser reduzida apenas a atos mecânicos ou a um universo macroscópico. Assim a equipe cirúrgica ao indicar um tratamento eletivo ou em caráter de urgência, deve estar consciente de que estará tratando o resultado e não a causa da doença inflamatória intestinal. Na medida que a etiologia e a fisiopatologia destas afecções forem gradativamente sendo compreendidas, poder-se-á atuar sobre mecanismos biológicos moleculares reduzindo-se as indicações cirúrgicas ora existentes, com medidas profiláticas ou terapêuticas e que melhorem a qualidade de vida de pacientes portadores da doença de Cröhn e da retocolite ulcerativa.

SCHANAIDER A, PERROTTA U & BARRUCAND L - The humoral mediators in inflammatory intestinal diseases idiopathic. The new pathophysiologic concepts.

SUMMARY: The inflammatory bowel diseases are still a clinical and surgical challenge. This article tries to review pathophysiologic concepts based on recent researches, in order to support new therapeutic approaches to the management of ulcerative colitis (UC) and Cröhn's disease (CD).

KEY WORDS: humoral mediators; inflammatory intestinal diseases; physiopathology

REFERÊNCIAS

1. Ahrensted O, Knutson L, Nilsson B et al. Enhanced local production of complement components in the small intestines of patient with Cröhn's disease. *N Engl J Med* 1990; 322: 1345-1349.
2. Andrews H, Barzack P, Allan RN. Psychiatric illness in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1987; 28: 1600-1604.
3. Babbs CF. Oxygen radicals in ulcerative colitis. *Free Radic Biol Med* 1992; 13: 169-181.
4. Bach MK. Mediators of anaphylaxis and inflammation. *Ann Rev Microbiol* 1982; 36: 371-413.
5. Demetriou AA, Kagoma PK, Kabier S et al. Effect of dimethyl sulfoxide and glycerol on acute bowel ischemia in the rat. *Am J Surg* 1985; 149: 91-94.
6. Donowitz M. Arachidonic acid metabolites and their role in inflammatory bowel disease. An update requiring addition of pathway. *Gastroenterology* 1985; 88: 580-587.
7. Dreyling KW, Hoppe U, Peskar BA et al. Leukotrienes in Cröhn's disease. Effect of sulfasalazine and 5-aminosalicylic acid. *Advances in Prostaglandin, Tromboxane and Leukotriene Research* 1987; 17: 339-343.
8. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759-766.
9. Fernandez HN, Henson PM, Otani A et al. Chemotactic response to human C3a and C5a anaphylatoxins. I. Evaluation of C3a and C5 leukotaxis *in vitro* under simulated *in vivo* conditions. *J Immunol* 1978; 120: 109-115.
10. Gitnick GL. Evidence for infectious agents in IBD. In: *Current Gastroenterology*. Chicago, Yearbook Medical Publishers 1987; 7: 305-313.
11. Gould SR. Assay of prostaglandin-like substances in feces and their measurement in ulcerative colitis. *Prostaglandins* 1981; 11: 489-497.
12. Gutteridge JMC, Rowley DA, Halliwell B. Superoxide dependent formation of hydroxyl radicals and lipid peroxidation in the presence of iron salts. *Biochem J* 1982; 206: 605-609.
13. Halliwell B, Gutteridge JMC. Lipid peroxidation, oxygen radicals, cell damage and antioxidant therapy. *Lancet* 1987; 1: 1396-1397.
14. Halstensen TS, Mollnes TE, Brandtzaeg P. Persistent complement activation in submucosal blood vessels of active inflammatory bowel disease: Immunohistochemical evidence. *Gastroenterology* 1989; 97: 10-19.
15. Hanauer SB, Baert F. Medical therapy of inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am* 1994; 78: 1413-1426.
16. Harlan JM. Leucocyte-endothelial interaction. *Blod* 1985; 65: 513-521.
17. Hawkey CJ. Evidence that prednisolone is inhibitory to the cyclooxygenase activity of human rectal mucosa. *Prostaglandins* 1982; 23: 397-409.
18. Hawkey CJ, Lo Castro M. Inhibition of prostaglandin synthetase in human rectal mucosa. *Gut* 1983; 24: 213-217.
19. Highly PM, Piccolo DA. Inflammatory bowel disease in children. *Med Clin North Am* 1994; 78: 1281-1302.
20. Isaacs KL, Sartor RB, Haeskil JS. Cytokine messenger RNA profiles in inflammatory bowel disease mucosa detected by polymerase chain reaction amplification. *Gastroenterology* 1992; 103: 1587-1595.
21. Keren DF, Appelman HD, Dobbins WO et al. Correlation of histopathologic evidence of disease activity with the presence of immunoglobulin-containing cells in the colon of patients with inflammatory bowel disease. *Human Pathol* 1984; 15: 757-763.
22. Lehmyer JE, Johnston RB. Effect of anti-inflammatory drugs and agents that elevate intracellular levels of cyclic AMP on the release of toxic oxygen metabolites by phagocytes. Studies in a model of tissue bound IgG. *Clin Immunol Immunopathol* 1978; 9: 482-490.
23. Ligumsky M, Simon PL, Kameli F et al. Role of interleukin in inflammatory bowel disease. Enhanced production during disease. *Gut* 1990; 31: 686-689.
24. Lobos EA, Sharon P, Stenson WF. Chemotactic activity in inflammatory bowel disease. Role of leukotriene B₂. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 1380-1388.
25. MacDermott RP. Alteration in the mucosal immune system in ulcerative colitis and Cröhn's disease. In: *Med Clin North Am*. Philadelphia, Wb Saunders Co, 1994; 78: 1207-1231.
26. MacDonald TT, Hutchings P, Choy MY. Tumor necrosis factor alpha and interferon gamma production measured at the single cell level in normal and inflamed human intestine. *Clin Exp Immunol* 1990; 81: 301-305.
27. Magovern GJ, Bolling SS, Casali AS et al. The mechanism of manitol in reducing ischemia injury, hyperosmolarity or hydroxyl scavengers. *Circulation* 1984; 70: 91-95.
28. Malizia G, Calabrese A, Cottone M et al. Expression of leukocyte adhesion molecules by mucosal mononuclear phagocytes in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1991; 100: 150-159.
29. Michiels C, Raes M, Toussaint O et al. Importance of se-glutathione peroxidase, catalase, and CU/ZN - SOD for cell against oxidative stress. *Free Radic Biol Med* 1994; 17: 235-248.
30. Packer JE, Slater TF, Willson RL. Direct observation of free radical interaction between vitamin E and vitamin C. *Nature* 1979; 278: 737-738.
31. Peppercorn MA. Advances in drug therapy for inflammatory bowel disease. *Am Int Med* 1990; 11: 50-60.
32. Rampton DS, Sladen GE. Prostaglandin synthesis inhibitors in ulcerative colitis. Flurbiprofen compared with conventional treatment. *Prostaglandin* 1981; 21: 417-425.
33. Rampton DS, Sladen GE, Youlten LY. Rectal mucosal prostaglandin E₂ release and its relation to disease activity. Electrical potential differences and treatment in ulcerative colitis. *Gut* 1980; 21: 591-596.
34. Reinecher H-C, Steffen M, Witthoef T et al. Enhanced secretion of TNF-alpha, IL-6 and IL-1 beta by isolated lamina propria mononuclear cells from patients with ulcerative colitis and Cröhn's disease. *Clin Exp Immunol* 1993; 94: 174-181.
35. Ronne IA, Nielsen OH, Bukhave K et al. Sulfasalazine and its anti-inflammatory metabolite, 5-aminosalicylic acid. Effect on arachidonic acid metabolism in human neutrophils, and free radical scavenging. *Advances in Prostaglandin, Tromboxane and Leukotriene Research* 1987; 17: 918-922.
36. Rothlein R, Czajkowski M, O'Neil M et al. Induction of ICAM-1 on primary and continuous cell lines by pro-inflammatory cytokines. *J Immunol* 1988; 141: 1665-1669.
37. Schanaider A. Inativadores dos Radicais Livres Derivados do Oxigênio na Isquemia Intestinal. Rio de Janeiro - RJ, UNI-Rio, Escola de Medicina e Cirurgia. Tese de Livre Docência em Cirurgia Geral, 1991: 70.
38. Schreiber S, Readler A, Stenson WF et al. The role of the mucosal immune system in inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am* 1992; 21: 451-502.
39. Sharon P, Stenson WF. Enhanced synthesis of leukotriene B₂ by colonic mucosa in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1984; 86: 453-460.
40. Simpson R, Alon R, Kozbik L et al. Neutrophil and non neutrophil mediated injury in intestinal ischemia-reperfusion. *Ann Surg* 1993; 218: 444-454.
41. Truelove SE, Watkinson G, Draper G. Comparison of corticosteroids and sulphasalazine therapy in ulcerative colitis. *Br J Med* 1962; 2: 1708-1711.
42. Van Der Vliet A, Blast A. Role of reactive oxygen species in intestinal diseases. *Free Radic Biol Med* 1992; 12: 499-513.
43. Weitzman SA, Stassel TP. Effects of oxygen radical scavengers and antioxidants on phagocyte-induced mutagenesis. *J Immunol* 1982; 128: 2770-2772.
44. William RE., Sweeter JCL, Flaherty JT. Treatment with deferoxamine during ischemia improves functional and metabolic recovery and reduces reperfusion induced oxygen radical generation in rabbit hearts. *Circulation* 1991; 83: 1006-1014.