

Remodelamento do tecido pulmonar na síndrome do desconforto respiratório agudo*

Lung tissue remodeling in the acute respiratory distress syndrome

ALBA BARROS DE SOUZA¹, FLAVIA BRANDÃO DOS SANTOS², ELNARA MARCIA NEGRI³ (TE SBPT),
WALTER ARAUJO ZIN⁴, PATRICIA RIEKEN MACEDO ROCCO⁵

A síndrome do desconforto respiratório agudo caracteriza-se por lesão alveolar difusa (LAD), que cursa, progressivamente, com três fases: exsudativa, fibroproliferativa e fibrótica. Na fase exsudativa há edemas intersticial e alveolar com membrana hialina. A fase fibroproliferativa é caracterizada por organização de exsudato e fibroelastogênese. Há proliferação de pneumócitos tipo II para cobrir a superfície epitelial lesada e eles, posteriormente, se diferenciam em pneumócitos tipo I. A fase fibroproliferativa inicia-se precocemente e sua gravidade está relacionada ao prognóstico do paciente. As alterações observadas nos fenótipos de células do parênquima pulmonar direcionam o remodelamento tecidual para fibrose progressiva ou para restauração da arquitetura alveolar normal. A fase fibrótica é caracterizada por deposição anormal e excessiva de proteínas da matriz extracelular, principalmente colágeno. O controle dinâmico da deposição e degradação do colágeno é regulado pelas metaloproteinases e seus reguladores teciduais. A deposição de proteoglicanos na matriz extracelular de pacientes com SDRA necessita ser melhor estudada. A regulação do remodelamento da matriz extracelular, em condições normais e em numerosas doenças pulmonares como na SDRA, resulta de um complexo mecanismo integrativo da transcrição de elementos que degradam as proteínas da matriz e produzem ativação/inibição de diversos tipos celulares do tecido pulmonar. Neste artigo de revisão, serão analisados: a organização da MEC na SDRA, os diferentes mecanismos de remodelamento do parênquima pulmonar, bem como o papel das citocinas na regulação dos diferentes componentes da matriz durante o processo de remodelamento. (*J Pneumol* 2003;29(4):235-45)

Descritores – Síndrome do desconforto respiratório. Alvéolos pulmonares/lesões. Matriz extracelular. Citocinas/ultra-estrutura.

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is characterized by diffuse alveolar damage, and evolves progressively with three phases: exsudative, fibroproliferative, and fibrotic. In the exsudative phase, there are interstitial and alveolar edemas with hyaline membrane. The fibroproliferative phase is characterized by exudate organization and fibroelastogenesis. There is proliferation of type II pneumocytes to cover the damaged epithelial surface, followed by differentiation into type I pneumocytes. The fibroproliferative phase starts early, and its severity is related to the patient's prognosis. The alterations observed in the phenotype of the pulmonary parenchyma cells steer the tissue remodeling towards either progressive fibrosis or the restoration of normal alveolar architecture. The fibrotic phase is characterized by abnormal and excessive deposition of extracellular matrix proteins, mainly collagen. The dynamic control of collagen deposition and degradation is regulated by metalloproteinases and their tissular regulators. The deposition of proteoglycans in the extracellular matrix of ARDS patients needs better study. The regulation of extracellular matrix remodeling, in normal conditions or in several pulmonary diseases, such as ARDS, results from a complex mechanism that integrate the transcription of elements that destroy the matrix protein and produce activation/inhibition of several cellular types of lung tissue. This review article will analyze the ECM organization in ARDS, the different pulmonary parenchyma remodeling mechanisms, and the role of cytokines in the regulation of the different matrix components during the remodeling process.

Key words – Respiratory distress syndrome. Pulmonary alveoli/lesions. Extracellular matrix. Cytokines/ultrastructure.

* Trabalho realizado no Laboratório de Fisiologia da Respiração, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil; LIM59 (Biologia Celular), Universidade de São Paulo e Departamento de Tórax (Hospital do Câncer AC Camargo), São Paulo, SP, Brasil.

Apoio Financeiro: Programa de Núcleos de Excelência-Ministério de Ciência e Tecnologia (Pronex-MCT), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fundação Carlos Chagas Filho de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro (Faperj) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes).

1. Doutoranda em Fisiologia/IBCCF-UFRJ.

2. Mestranda em Fisiologia/IBCCF-UFRJ.

3. Pesquisadora do LIM59/FM-USP. Título de especialista pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.

4. Professor Titular/IBCCF-UFRJ.

5. Professora Adjunta/IBCCF-UFRJ.

Endereço para correspondência – Patricia Rieken Macedo Rocco, M.D., Ph.D. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Centro de Ciências da Saúde, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Ilha do Fundão – 21949-900 – Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Tel. (+5521) 2562-6557; fax (+5521) 2280-8193; e-mail: prmrocco@biof.ufrj.br

Recebido para publicação em 21/2/03. Aprovado, após revisão, em 23/4/03.

INTRODUÇÃO

A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) é uma doença de etiologia multifatorial, causada por uma agressão direta ou indireta ao pulmão.^(1,2) É caracterizada por uma lesão alveolar difusa (LAD), manifestada por lesão aguda e difusa nos revestimentos endoteliais e epiteliais das unidades respiratórias terminais e aumento da permeabilidade da membrana alvéolo-capilar, com extravasamento de plasma para o interior do alvéolo e subsequente formação de edema pulmonar não decorrente da elevação da pressão hidrostática.^(3,4)

Foram desenvolvidas numerosas investigações acerca da patogênese da lesão pulmonar aguda e do tratamento adequado para a SDRA e, apesar disso, a mortalidade desses pacientes permanece alta nas unidades de terapia intensiva.⁽⁴⁻⁸⁾ Vários fatores predisponentes foram associados ao desenvolvimento da SDRA, sendo a fibrose pulmonar e a sepse secundária à pneumonia nosocomial as principais causas de morte.⁽⁹⁾

Há, clinicamente, considerável heterogeneidade entre os pacientes. Alguns se recuperam do grave edema pulmonar nos primeiros sete dias, sem progredir para a fase subaguda ou crônica. Há pacientes, entretanto, que seguem para a fase subaguda, que se desenvolve entre cinco a sete dias após o início da SDRA. Esta fase é caracterizada por aumento do espaço morto alveolar, necessitando de alto volume minuto para alcançar PaO_2 normal ou próxima ao normal, diminuição da complacência estática do sistema respiratório e aumento do *shunt* pulmonar, com conseqüente hipoxemia refratária à administração de oxigênio, além de infiltrados difusos à radiografia de tórax. Em alguns pacientes, em que a falência respiratória persiste por até 14 dias, ocorre transição gradual para a fase crônica, com complacência baixa e aumento do espaço morto alveolar.^(5,9)

Na conferência de consenso realizada entre as sociedades americana e européia de Pneumologia e Terapia Intensiva, foi estabelecido que o diagnóstico de SDRA deveria se basear nos seguintes achados: 1) quadro de insuficiência respiratória de instalação aguda; 2) infiltrado pulmonar bilateral à radiografia de tórax; 3) $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ qualquer que seja o nível de PEEP utilizado; 4) pressão capilar pul-

Siglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho

BALF	– Fluido do lavado broncoalveolar
C5a	– Fragmento C5a do complemento
COX-2	– Ciclooxigenase-2
EGF	– Fator de crescimento epidérmico
FGF	– Família de fatores de crescimento
G-CSF	– Fator estimulador de colônia de granulócito
GC	– Glicocorticóide
GM-CSF	– Fator estimulador de colônia de granulócito-macrófago
GR- α	– Receptores citoplasmáticos dos glicocorticóides
GRE	– Elementos responsivos a glicocorticóides
HGF	– Fator de crescimento para hepatócito
HSP	– Proteína de choque térmico
I κ B α	– Proteína inibitória do fator de transcrição nuclear κ B
IL	– Interleucina
INF	– Interferon
KGF	– Fator de crescimento para queratinócito
LAD	– Lesão alveolar difusa
LPS	– Lipopolissacarídeo
LPA	– Lesão pulmonar aguda
LTB	– Leucotrieno
MEC	– Matriz extracelular
MMP	– Metaloproteinase
NF- κ B	– Fator de transcrição nuclear κ B
PaO_2	– Pressão parcial arterial de oxigênio
PDGF	– Fator de crescimento derivado de plaquetas
PGE_2	– Prostaglandina E_2
PI e PII	– Pneumócitos tipos I e II
SDRA	– Síndrome de desconforto respiratório agudo
TGF	– Fator transformador de crescimento
TIMP	– Inibidor tecidual específico de metaloproteinase
TNF	– Fator de necrose tumoral
uPA	– Ativador de plasminogênio tipo uroquinase

monar < 18mmHg. Os quadros mais leves, caracterizados por $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ entre 200 e 300 seriam denominados de lesão pulmonar aguda (Tabela 1).⁽⁴⁾

A LAD que caracteriza a SDRA cursa progressivamente, após lesão inicial, com três fases (aguda ou exsudativa, proliferativa e fibrótica), que apresentam diferentes manifestações clínicas, histopatológicas e radiológicas⁽¹⁰⁾ (Figura 1).

A fase aguda, ou exsudativa, apresenta-se com lesão na parede alveolar, aumento da permeabilidade da barreira alvéolo-capilar, destruição de pneumócitos tipos I e

TABELA 1
Critérios clínicos para definição de LPA e SDRA

	Instalação	Oxigenação	RX de tórax	Pressão capilar pulmonar
LPA	Aguda	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$	Infiltrados bilaterais	< 18mmHg
SDRA	Aguda	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$	Infiltrados bilaterais	< 18mmHg

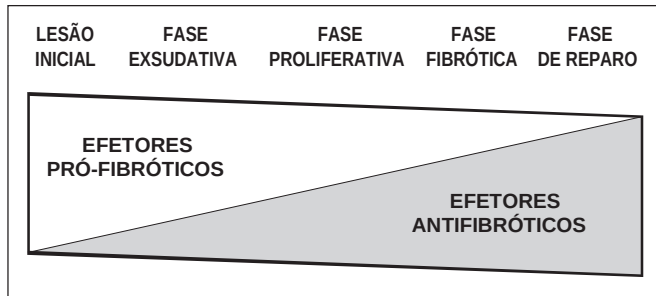


Figura 1 – Representação das diferentes fases da síndrome do desconforto respiratório agudo

II (PI e PII) e desnaturação do surfactante pulmonar com subsequente formação de edema alveolar.⁽²⁾ Mediadores liberados por células inflamatórias circulantes lesam diretamente a microcirculação do pulmão.⁽¹¹⁾ Observam-se hemorragia na superfície do parênquima, ductos alveolares dilatados, em contraste com alvéolos congestos, edemaciados e colapsados. Ocorrem, também, congestão capilar, edema intersticial e hemorragia intra-alveolar. As membranas hialinas eosinofílicas são mais proeminentes ao longo do ducto alveolar e são compostas por proteínas plasmáticas condensadas, que, após a lesão da barreira alvéolo-capilar, passam para o espaço alveolar e se misturam aos restos celulares. Imunoglobulina, fibrinogênio, surfactante e complemento impregnam a membrana hialina, enquanto fibronectina recobre minimamente a superfície da membrana^(12,13) (Figura 2).

A fase proliferativa tem sido descrita iniciando-se no terceiro dia e estendendo-se por sete dias ou mais, sendo o estágio de organização do exsudato intra-alveolar e intersticial adquirido na fase aguda.⁽¹⁴⁾ PII se multiplicam ao longo do septo alveolar para cobrir áreas previamente desnudas da membrana basal. Fibroblastos e miofibroblastos proliferam na parede alveolar, migram através dos hiatos da membrana e convertem o exsudato intra-alveolar em tecido de granulação. Posteriormente, há deposição de colágeno, surgindo um tecido fibroso e denso, que ocasiona espessamento do septo. Há aumento gradual de tecido intersticial com a evolução temporal da SDRA.⁽¹¹⁾ Além disso, foram detectadas algumas fibrilas de colágeno recém-formadas nos espaços alveolares associadas com miofibroblastos.⁽¹²⁾ Muitos pacientes podem ter a SDRA resolvida nesse estágio, porém, alguns evoluem para o reparo pulmonar, podendo atingir a fase fibrótica.⁽¹⁴⁾

Na fase fibrótica, observam-se alvéolos fibróticos e obliterados, irregularidades nas espessuras das paredes alveolares associadas com dilatações e estreitamento dos espaços aéreos, além de epitélio estratificado escamoso cubóide. O exsudato intra-alveolar se organiza, com deposição de fibrinogênio em áreas de membrana hialina, fibronectina em áreas de fibrose intra-alveolar e querati-

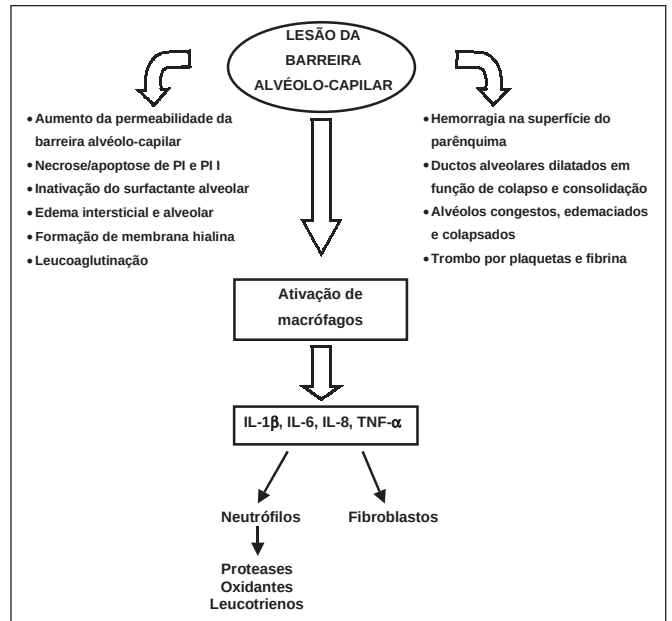


Figura 2 – Representação da fase aguda da síndrome do desconforto respiratório agudo

na no epitélio alveolar, glândulas brônquicas e mesotélio.⁽¹²⁾ A organização do exsudato e o colapso alveolar são os principais mecanismos responsáveis pelo remodelamento da arquitetura alveolar e desenvolvimento de fibrose após LPA.⁽⁹⁾

O processo fibrótico parece resultar de interação complexa entre fibroblastos e macrófagos. Os fibroblastos migram para as áreas de lesão e são estimulados a secretar colágeno e outras proteínas da matriz. Essas células também liberam várias proteases, que possuem a capacidade de degradar e remodelar tais proteínas. O estímulo que ativa o fibroblasto a remodelar o pulmão pode incluir componentes do sangue, como a fibrina, produtos de degradação da matriz e mediadores, como TGF- β (fator transformador de crescimento- β), que são liberados por macrófagos e células do parênquima pulmonar.⁽¹⁵⁾

A fibrose intra-alveolar é mais importante do que a fibrose intersticial no remodelamento da estrutura pulmonar, pois resulta em obliteração alveolar, coalescência das paredes alveolares e perda das unidades alvéolo-capilares funcionais.⁽¹²⁾

É importante ressaltar que essas três fases não se comportam exatamente como descrito e que nem todos os pacientes irão desenvolver fibrose. Esses estágios podem sobrepor-se e, dentro de um mesmo indivíduo, ocorrer de forma heterogênea no tempo e no espaço (diferentes regiões do pulmão).⁽¹⁶⁾ Ademais, recentemente, alguns autores descreveram a fase fibroproliferativa como uma resposta precoce à lesão pulmonar.⁽¹⁷⁻²⁰⁾ Logo, mecanismos

inflamatórios e de reparo se iniciam em paralelo, não em série.⁽²¹⁾

Neste artigo de revisão, analisaremos a organização da matriz extracelular na SDRA, os diferentes mecanismos de remodelamento do parênquima pulmonar, bem como o papel das citocinas na regulação dos diferentes componentes da matriz durante o processo de remodelamento.

ORGANIZAÇÃO DA MATRIZ EXTRACELULAR NA SDRA

No pulmão normal, as proteínas da matriz extracelular (MEC) são secretadas localmente por células da própria matriz, de modo mais evidente pelo fibroblasto, e organizadas em uma rede nos espaços que circundam as células. Contudo, a matriz ocupa um volume significativo no tecido⁽²²⁾ e não representa massa inerte que somente proporciona suporte estrutural, visto que possui informações que orientam a migração, ligação, diferenciação e organização das células, modulando, assim, uma série de processos. Dessa forma, a morfologia de cada célula é um reflexo da composição da MEC, já que uma série de “informações” pode ser transmitida para o citoesqueleto, através de interações específicas com receptores de superfície da membrana celular. Em muitas doenças intersticiais agudas e crônicas, observam-se alterações irreversíveis da histoarquitetura pulmonar, que vêm recebendo grande atenção na literatura. Os efeitos destrutivos das células inflamatórias sobre a MEC parecem ser os principais responsáveis por tais agressões, através da liberação não somente de enzimas proteolíticas, como também de agentes oxidantes no espaço intersticial. Entre as proteases, as elastases, collagenases e os ativadores do plasminogênio possuem particular importância nos processos de degradação da MEC.⁽²³⁻²⁸⁾

Três grupos de macromoléculas associam-se fisicamente para formar a matriz extracelular:

- 1) proteínas estruturais fibrosas, como as fibras colágenas e as elásticas;
- 2) glicoproteínas, incluindo fibronectina e laminina;
- 3) proteoglicanos.

Essas macromoléculas organizam-se em duas porções do tecido: a matriz intersticial e a membrana basal.⁽²³⁾

Fibras colágenas

As fibras colágenas são os principais constituintes da MEC. Apesar de sua grande diversidade no tecido conjuntivo, as principais são as dos tipos I, II e III, que são fibrilares ou intersticiais, e as dos tipos IV, V e VI, que são não fibrilares ou amorfas. O colágeno I é a principal proteína estrutural do interstício pulmonar e é produzido em grandes quantidades durante o desenvolvimento do pulmão e durante as reações fibróticas.⁽²⁵⁾

O turnover de colágeno no pulmão é um processo dinâmico, necessário para a manutenção de sua arquitetura normal.⁽¹⁸⁾

A produção de colágeno é limitada, nas lesões leves, e a arquitetura do pulmão é restaurada. Quando a lesão envolve pleura, brônquios e parênquima, o reparo pode resultar na formação de uma cicatriz focal. Após uma lesão grave, a cicatriz pode ser generalizada e resultar em extensa destruição da arquitetura e da função do pulmão, indicando que o processo biomecânico implicado na síntese de colágeno é capaz de reagir muito rapidamente à agressão.⁽¹⁸⁻²⁰⁾

A fibrinogênese ocorre precocemente no curso da lesão e níveis elevados de pró-colágenos I e III no plasma e no BALF (fluido do lavado broncoalveolar) no primeiro dia de SDRA indicam que a síntese de colágeno é um evento precoce na resposta à agressão.⁽²⁶⁻²⁹⁾

Armstrong *et al.* evidenciaram aumento nos níveis de pró-colágeno I e diminuição de marcadores da degradação do colágeno no BALF de paciente com 48 horas em ventilação mecânica, sugerindo que um desequilíbrio entre síntese e degradação, na SDRA, favorece a deposição de colágeno I em um estágio precoce da doença.⁽¹⁸⁾

Marshall *et al.*⁽¹⁹⁾ e Chesnutt *et al.*⁽²⁰⁾ demonstraram grande atividade mitogênica e aumento nos níveis de pró-colágeno III no BALF de pacientes com 24 horas de diagnóstico de SDRA, reforçando a hipótese de que a proliferação de fibroblastos e a síntese de colágeno são rapidamente reguladas, indicando que o processo fibroproliferativo pode ser estabelecido assim que a lesão for desencadeada.

A substituição do colágeno tipo III por tipo I, que é mais rígido, pode ser responsável por problemas nas trocas gasosas e alterações fisiológicas, que ocorrem nos estágios tardios de fibrose⁽³⁰⁾ (Figura 3).

Colágenos I e III são sintetizados como pró-colágenos, que possuem pró-peptídeos em ambas as terminações de suas cadeias α . Pró-colágenos recentemente formados são secretados por fibroblastos e outras células mesenquimais, após uma endopeptidase específica clivar os pró-peptídeos aminoterminal e carboxiterminal das cadeias α , formando moléculas de colágeno e pró-peptídeos N-terminal e C-terminal. Níveis de pró-peptídeos aminoterminal elevados no plasma refletem síntese de colágeno no sítio da doença e podem ser usados como marcadores do processo reparativo.⁽³¹⁾

A quantidade de colágeno depositada depende da extensão do dano celular, da intensidade de proliferação de fibroblastos e de substâncias efetoras presentes na inflamação, além de hipoperfusão vascular e alteração da PaO_2 , que ocorrem durante a lesão pulmonar. TGF- β e peptídeos relacionados à insulina podem induzir aumento na produção de colágeno por fibroblastos e células de mús-

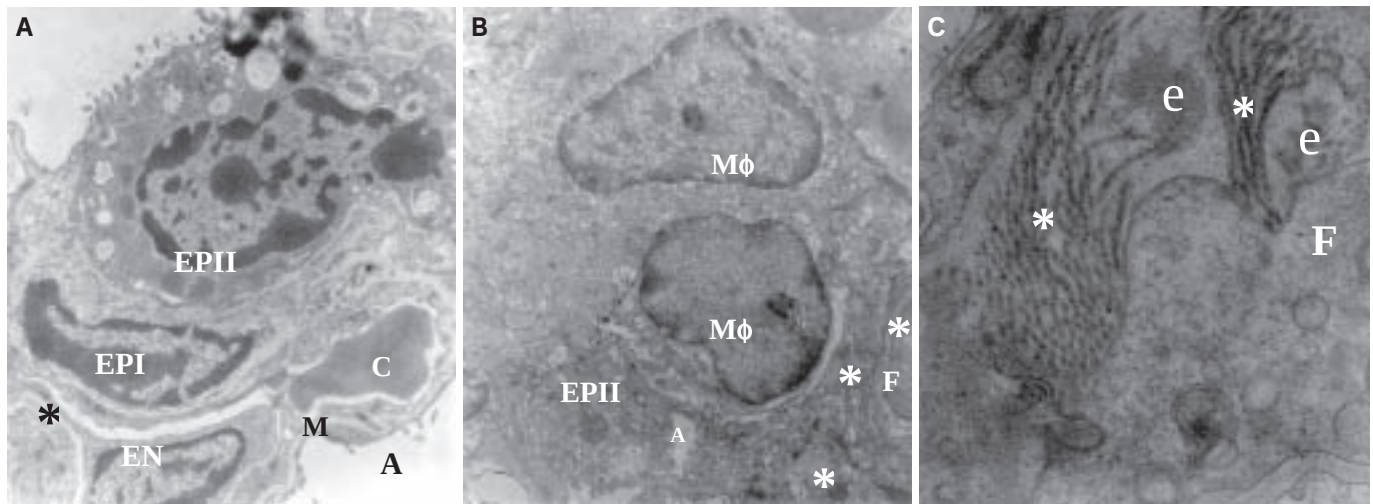


Figura 3 – Fotomicrografias eletrônicas de parênquima pulmonar em modelo de lesão pulmonar aguda (LPA) induzida pela instilação intratraqueal de lipopolissacarídeo de *E. coli*. **A)** controle; **B)** 24h após indução de LPA; e **C)** oito semanas após indução de LPA. Em **A**, observa-se que as células endoteliais (EN) e epiteliais (EPI e EPII), bem como os componentes da matriz extracelular, estão preservados. Em **B**, nota-se a deposição de fibras colágenas (*). Observa-se a presença de fibras de colágeno tipo III depositadas entre macrófagos (Mφ) e fibroblastos (F). PII com degeneração citoplasmática. Em oito semanas de LPA (painel **C**), constata-se presença de fibras colágenas do tipo I e elásticas (e), caracterizando-se um processo de fibroelastose.

culo liso, além de inibir indiretamente a produção e a atividade de collagenase.⁽³²⁾

À medida que progride o reparo, os fibroblastos sintetizam e depositam quantidades aumentadas de MEC. A síntese de colágeno é intensificada por diversos fatores, incluindo fatores de crescimento [fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), família de fatores de crescimento (FGF), TGF-β e citocinas (interleucinas 1 e 4 -IL-1, IL-4)], que são secretados por leucócitos e fibroblastos. Entretanto, o acúmulo final de colágeno não depende apenas de sua síntese, mas também de sua degradação.⁽²³⁾

Fibras elásticas

Associadas às fibrilas de colágeno, encontram-se as fibras elásticas, que fornecem elasticidade ao tecido. Elas são sintetizadas por muitos tipos celulares no pulmão, incluindo condroblastos, miofibroblastos e células musculares lisas.⁽³³⁾

O sistema elástico possui três componentes definidos de acordo com a quantidade crescente de elastina e orientações das fibrilas: a) fibras oxitalânicas, compostas por um feixe de microfibrilas; b) fibras elaunínicas, compostas por microfibrilas e uma pequena quantidade de elastina; e c) fibras elásticas maduras, compostas por microfibrilas e abundante elastina.⁽¹⁷⁾

Ao nível ultra-estrutural, as fibras elásticas maduras dos mamíferos são formadas por um cilindro central sólido, composto por abundante material amorfo e homogêneo (elastina), envolvido por microfibrilas (10 a 12nm de diâmetro) que, em corte transversal, apresentam perfil tubu-

lar. Durante o desenvolvimento da fibra, surge, inicialmente, um simples feixe de microfibrilas e, a seguir, observa-se deposição gradual de elastina entre as microfibrilas, até a maturação completa.

As propriedades das fibras elásticas dependem de seu componente amorfo. A ontogênese parece repetir a filogênese, isto é, nos processos de reparação pulmonar, após a destruição de fibras maduras do sistema elástico, ocorre gradual substituição por fibras mais imaturas, pobres em elastina (oxitalânicas) e, portanto, menos extensíveis.

As fibras oxitalânicas não se alongam sob estresse mecânico, prevenindo estiramento excessivo dos tecidos, enquanto que as fibras elaunínicas apresentam propriedades elásticas intermediárias entre as fibras elásticas maduras e as oxitalânicas.

A elastina é extremamente estável e resiste à ação de proteases. A renovação da elastina, necessária para o crescimento tecidual e remodelamento, é muito lenta e requer enzimas específicas para iniciar sua degradação, de forma que, sob condições normais, ocorre pouco remodelamento na vida adulta.⁽³⁴⁾

Assim como as fibras colágenas, as fibras elásticas também são reorganizadas durante o remodelamento da MEC.

Estudos em modelos animais de SDRA moderada evidenciaram maior deposição de fibras elásticas no processo de reparo 24 horas após o início da lesão, devendo-se isso à maior deposição de fibras oxitalânicas.⁽¹⁷⁾ Observa-se aumento de duas vezes na expressão de RNAm (ácido ribonucleico mensageiro) para elastina⁽³⁵⁾ após três semanas de lesão induzida por bleomicina em hamsters. Dessa

forma, pode-se acreditar que o processo de fibroelastose – e não somente fibrose – inicia-se precocemente na evolução da SDRA (Figura 3).

A fibroelastose pode resultar de reparo e remodelamento subseqüentes a inflamação septal e fragmentação de fibras elásticas. Além disso, esse processo pode ser parcialmente responsável pela perda da arquitetura normal das paredes alveolares, contribuindo para a tendência ao colapso e para a diminuição do mecanismo de resolução da inflamação. A reativação da síntese de elastina é observada em resposta à intensa destruição do sistema elástico, porém de forma desorganizada, com consequências deletérias às propriedades mecânicas pulmonares.⁽³⁶⁾

Glicoproteínas adesivas e integrinas

Além das proteínas estruturais fibrosas, também estão presentes as glicoproteínas adesivas e as integrinas, que são proteínas estruturalmente diversas, cuja principal propriedade é a capacidade de se ligar a outros componentes da MEC, por um lado, e a proteínas específicas integrantes da membrana celular, pelo outro. As principais proteínas adesivas são a fibronectina e a laminina.^(23,37)

A fibronectina é uma proteína adesiva, produzida por fibroblastos, monócitos, células endoteliais e outras células. Sua principal função consiste em se ligar a diversos componentes da MEC, incluindo colágeno, fibrina e proteoglicanos, bem como às células. Acredita-se que a fibronectina esteja diretamente envolvida na fixação, disseminação e migração das células. É importante, também, para potencializar a sensibilidade de certas células aos efeitos proliferativos dos fatores de crescimento.

A laminina é a glicoproteína mais abundante nas membranas basais e atravessa a lâmina basal, ligando-se, por um lado, a receptores específicos sobre a superfície das células e, por outro lado, a componentes da MEC, como o colágeno IV e o heparan-sulfato. Além disso, acredita-se que a laminina atue como mediador da ligação da célula a substratos do tecido conjuntivo.

As integrinas constituem a principal família de receptores de superfície celular responsável pela fixação da célula à MEC. Em virtude de seu papel na adesão, constituem componentes-chave no extravasamento de leucócitos, na agregação plaquetária, nos processos de desenvolvimento e na cicatrização de feridas. Algumas células exigem adesão para sua proliferação e a falta de fixação a elementos da MEC, através de integrinas, induz apoptose.⁽²³⁾

Proteoglicanos

As moléculas de proteoglicanos formam, no tecido conjuntivo, uma substância gelatinosa e hidratada, onde se encontram as proteínas fibrosas. São compostas por uma proteína central ligada a um ou mais polissacarídeos, denominados glicosaminoglicanos.⁽³⁸⁾ Alguns dos mais co-

muns incluem o heparan-sulfato, o condroitin-sulfato e o dermatan-sulfato.

Os proteoglicanos também podem ser proteínas integrantes da membrana e, portanto, moduladores do crescimento e da diferenciação celular. O sindecana, por exemplo, liga-se ao colágeno, à fibronectina e à trombospodina na MEC e pode modular a atividade dos fatores de crescimento.

O ácido hialurônico é encontrado na MEC de várias células e atua como ligante para proteínas centrais, constituindo o arcabouço para grandes complexos de proteoglicanos. Além disso, associa-se a receptores de superfície celular, que regulam a proliferação e migração das células. Liga-se, também, a grande quantidade de água, formando um gel hidratado e viscoso. É encontrado na matriz de células em migração e proliferação, inibindo a adesão entre as células e facilitando a migração celular.⁽²³⁾

Os proteoglicanos, portanto, fornecem suporte mecânico ao tecido, permitindo a difusão de moléculas hidrossolúveis e migração celular. São importantes, ainda, na sinalização química entre as células, ligando-se a moléculas sinalizadoras, podendo aumentar ou inibir a sua atividade. Além disso, influenciam a formação da fibra colágena e interagem com várias citocinas e fatores de crescimento.⁽³⁹⁾ Nos tecidos, encontram-se freqüentemente ligados às fibras colágenas, fibras elásticas e fibronectina, participando da organização da MEC.⁽²⁴⁾ Na SDRA fibroproliferativa e na fibrose pulmonar idiopática, há aumento da deposição dos proteoglicanos biglican, lumican e versican no interstício septal.⁽⁴⁰⁾

Versican e lumican são abundantes na SDRA e podem contribuir para a formação de espaços na MEC necessários para a migração celular e sua participação pode ser importante para o processo de reparo.

A decorina é um pequeno proteoglicano intersticial, encontrada em associação com fibrilas de colágeno no pulmão. Inibe a deposição de fibronectina na MEC, por inibir a atividade de TGF- β e limitar a síntese de matriz. Biglican também pode atuar da mesma forma.

Os efeitos dos proteoglicanos e a sua presença no remodelamento tecidual do pulmão sugerem que podem influenciar precocemente o processo de reparo, através de seus efeitos nas funções dos miofibroblastos.⁽⁴¹⁾

Metaloproteinases

As metaloproteinases (MMP) possuem papel importante no remodelamento da MEC. Estas enzimas constituem uma família de 11 ou mais endopeptidases zinco-dependentes, que são expressas em baixos níveis no tecido adulto normal, mas em níveis elevados durante o desenvolvimento embrionário, reparo tecidual, inflamação, invasão tumoral e metástase. Fatores de crescimento e citocinas

podem induzir [IL-1, TNF- α , TNF- β , TGF- α , fator de crescimento epidérmico (EGF), FGF e PDGF] ou inibir (TGF- β e IL-4) a transcrição dos genes de metaloproteinases.⁽²⁵⁾ Uma vez formadas, as MMPs ativadas são rapidamente inibidas por uma família de inibidores teciduais específicos das metaloproteinases (TIMP), que são produzidos pela maioria das células mesenquimais, impedindo, assim, a ação descontrolada dessas proteinases.⁽²³⁾

O *turnover* e o remodelamento da MEC envolvem as MMPs. Elas são importantes na remoção das proteínas em excesso, mas também podem destruir a arquitetura normal do pulmão.⁽³²⁾

As collagenases são parte de uma família de MMP, que clivam os colágenos I, II e III em um sítio específico. Os fragmentos resultantes são mais suscetíveis à digestão por gelatinases (MMP-2 e MMP-9), facilitando a sua remoção do tecido.^(17,42)

Gelatinase A (ou MMP-2) e gelatinase B (ou MMP-9) degradam colágeno IV, fibronectina e elastina. MMP-2 é distribuída no parênquima pulmonar, enquanto MMP-9 é encontrada nos macrófagos intra-alveolares livres e células epiteliais alveolares.⁽³⁹⁾

As estromelisinases e as matrilisinases degradam moléculas de proteoglicanos, fibronectina e laminina. As metaloproteinases de membrana degradam várias proteínas da superfície celular e a elastase degrada elastina e fibronectina.⁽⁴³⁾

Tratamentos com inibidores de MMP foram correlacionados recentemente com integridade histológica e fisiológica do pulmão, sugerindo que o aumento na atividade das proteases na MEC possui papel importante no desenvolvimento da lesão pulmonar associada com a SDRA.⁽⁴⁴⁾

MECANISMOS DE REMODELAMENTO

Fibroproliferar significa induzir uma reação reparativa estereotipada à lesão tecidual, caracterizada pela substituição de células epiteliais lesadas por miofibroblastos e seus produtos do tecido conjuntivo nos espaços aéreos, interstício, bronquíolos respiratórios e paredes da microcirculação intra-acinar.^(10,45)

A resposta fibroproliferativa começa quase que imediatamente após o início da lesão, numa tentativa de reparar o dano à parede alvéolo-capilar. O acúmulo de células inflamatórias e a entrada de plasma nos espaços alveolares alteram o microambiente alveolar, conduzindo a evolução do remodelamento tecidual para a fibrose progressiva ou para a restauração da arquitetura alveolar normal.⁽⁴⁶⁾

O processo de reparo deve começar com a reversão do edema e retirada de proteínas solúveis e insolúveis que se acumulam nos espaços intersticial e alveolar. Precocemente, tal processo também envolve reepitalização da barreira alvéolo-capilar, com proliferação de PII e forma-

ção de novos capilares (angiogênese). Ao mesmo tempo, há proliferação de fibroblastos associada com deposição excessiva de MEC, que contribui para complacência pulmonar diminuída e perda da arquitetura alveolar normal. A resolução dessa alveolite fibrosante requer mais remodelamento do pulmão com resolução gradual da fibrose pulmonar e restauração das unidades alvéolo-capilares.⁽⁵⁾

Exsudatos alveolares, contendo fragmentos de fibrina, fibronectina e outros componentes da matriz, formam uma cicatriz tridimensional que mantém a arquitetura alveolar e previne a adesão imediata das membranas basais expostas. Essa matriz tridimensional fornece, também, um meio para migração de células inflamatórias, epiteliais, mesenquimais e endoteliais.⁽⁴⁶⁾

Um fator importante é a existência de uma barreira epitelial intacta, pois o reparo do pulmão lesado envolve interações complexas entre células endoteliais, epiteliais, fibroblastos, macrófagos alveolares, fatores de coagulação, citocinas e fatores de crescimento. Além disso, PII intactos são necessários para a produção normal de surfactante e o mecanismo envolvido na retirada do fluido alveolar depende do transporte ativo de sódio, que também requer uma barreira epitelial intacta.⁽⁵⁾ Quando a integridade e função do epitélio alveolar são preservadas, a retirada do líquido alveolar pode ser estimulada mesmo na presença de edema intersticial.^(47,48)

O tipo de célula epitelial que recobre a superfície alveolar depende, em parte, da extensão da lesão. PII proliferam e se diferenciam em PI em áreas pouco lesadas do pulmão, enquanto que células epiteliais brônquicas recobrem áreas onde nenhum PII sobrevive.

O espaço alveolar normal possui atividade fibrinolítica, que se deve à presença de ativador de plasminogênio tipo uroquinase (uPA), de forma que o espaço alveolar elimina eficientemente sua fibrina intra-alveolar. Em pacientes com SDRA, há acúmulo de fibrina no interior do alvéolo, que ocorre, em parte, pela supressão dessa atividade fibrinolítica. As células epiteliais influenciam o equilíbrio fibrinolítico nos espaços aéreos através da síntese de uroquinase e do inibidor do ativador do plasminogênio. Dessa forma, a persistência de fibrina em doenças pulmonares fibróticas pode ser, em parte, devida à perda de células epiteliais ou por alterações em suas funções fibrinolíticas.

Um influxo de fatores de coagulação para o espaço alveolar também contribui para o acúmulo de fibrina intra-alveolar. Durante a lesão pulmonar aguda, a atividade pró-coagulante alveolar aumenta na mesma proporção que a deposição de fibrina.

A remoção da fibrina intra-alveolar é importante para a resolução da doença. Se a fibrina extravascular for removida, torna-se possível a reconstituição do espaço alveolar normal. Se a fibrina permanece, fibroblastos migram para a matriz de fibrina e secretam colágeno

intersticial. Serão formados cicatrizes fibróticas, paredes alveolares espessas ou espaços aéreos obliterados, dependendo da localização e extensão do exsudato residual.⁽⁴⁶⁾

Acredita-se que a apoptose represente importante papel na regulação de muitos processos biológicos, incluindo a resposta inflamatória. Os neutrófilos que migram para uma área de inflamação são removidos por necrose, com liberação de mediadores tóxicos, ou por apoptose, que envolve a involução de células individuais, com pequeno dano ao tecido.⁽¹⁶⁾ Os neutrófilos apoptóticos são rapidamente ingeridos por macrófagos antes que a integridade da membrana seja perdida. Dessa forma, a apoptose fornece um meio de remover, com mínimo dano tecidual, neutrófilos de uma área.

A inibição da apoptose resulta em número aumentado de neutrófilos viáveis, que prolongam a alveolite neutrofílica, ou em aumento de necrose, que contribui para a LPA. Muitos mediadores inflamatórios inibem a apoptose e prolongam a sobrevivência dos neutrófilos *in vitro*. Estes incluem lipopolissacarídeo (LPS), fragmento C5a do complemento (C5a), fator estimulador de colônia de granulócito-macrófago (G-CSF, GM-CSF), interferon ($\text{INF-}\alpha$, IL-2, IL-6 e leucotrieno (LTB_4)). Alguns desses mediadores foram encontrados no BALF de pacientes com SDRA, sugerindo que a apoptose do neutrófilo é inibida durante a inflamação *in vivo*.⁽⁴⁹⁾

Na lesão pulmonar tardia, a apoptose também possui papel importante no processo de reparo, eliminando tecido de granulação e neutrófilos em excesso, sendo fundamental para a remoção do componente intra-alveolar da fibrose, além de retirar do epitélio alveolar um número excessivo de PII.⁽⁴⁶⁾

CITOCINAS E REMODELAMENTO NA SDRA

Quando $\text{TNF-}\alpha$ e IL-1 β são liberadas no pulmão, atuam sobre células epiteliais e endoteliais, fibroblastos, plaquetas, MEC e células circulantes recrutadas (neutrófilos e linfócitos), causando ondas secundárias de liberação de citocinas, com amplificação da inflamação.⁽⁵⁰⁾

IL-1 β é a citocina mais importante presente no BALF durante a fase precoce da SDRA. Possui importante papel local, mas também apresenta pequeno efeito em sítios distantes da inflamação aguda. Tal fato pode indicar que existem, no plasma, fortes mecanismos reguladores, bloqueando os efeitos das citocinas circulantes. A presença de níveis aumentados de receptores de $\text{TNF-}\alpha$ e de IL-1 β , com concentrações similares no edema e no plasma, indicam que ocorre neutralização de citocinas pró-inflamatórias, tanto no alvéolo quanto na circulação.

Parece que o desequilíbrio alveolar entre as citocinas pró e anti-inflamatórias é, em parte, responsável pela inflamação aguda observada na SDRA,^(31,51) de forma que o

equilíbrio inflamatório possui mais importância clínica e fisiológica do que a concentração de citocinas individuais.⁽²⁶⁾

O $\text{TNF-}\alpha$, um potente mediador inflamatório, ativa a síntese de leucotrienos e prostaglandina E_2 (PGE_2), estimulando a infiltração de leucócitos no pulmão. Além disso, possui efeitos inibitórios sobre o metabolismo do surfactante através da diminuição do montante de fosfolípidos. Esse efeito ocorre pelo estímulo da atividade de enzimas envolvidas na quebra da fosfatidilcolina e diminuição da atividade de enzimas envolvidas na síntese de lípidos do surfactante.^(27,28)

$\text{TNF-}\alpha$ e IL-1 β são importantes indutores da liberação de IL-8 por várias células, incluindo macrófagos alveolares, células endoteliais, epiteliais e fibroblastos.⁽³¹⁾ IL-8 é um fator quimiotático para neutrófilos, eosinófilos, monócitos e linfócitos, e foi proposto que ele é o principal responsável pelo influxo de neutrófilos para o pulmão. Os neutrófilos são células inflamatórias importantes na SDRA, mas não são as únicas necessárias ou suficientes para que o processo se desenvolva. Entretanto, atuam como marcador para a inflamação que ocorre no pulmão.⁽²⁹⁾ Além disso, IL-8 apresenta atividade angiogênica, induz síntese de colágeno e proliferação celular.⁽¹⁵⁾

IL-6 é um potente indutor do inibidor de metaloproteínase (TIMP). Níveis elevados dessa citocina podem ter papel significativo no desenvolvimento da fibrose pulmonar pela não regulação das TIMPs, que poderiam inibir o remodelamento normal e a remoção do excesso de proteínas da MEC.⁽¹⁰⁾

PGE_2 diminui a proliferação de fibroblastos e reduz os níveis de colágeno através da inibição de sua síntese e promoção de sua degradação. Fibroblastos pulmonares isolados de pacientes com fibrose pulmonar idiopática apresentam capacidade diminuída de sintetizar PGE_2 e de expressar ciclooxigenase-2 (COX-2). Na ausência de COX-2, os fibroblastos são incapazes de aumentar sua capacidade de sintetizar PGE_2 e, conseqüentemente, são incapazes de limitar a sua proliferação, síntese de colágeno e produção de mediadores inflamatórios.⁽⁴⁶⁾

Várias citocinas e fatores de crescimento possuem importante papel na persistência da inflamação e na determinação da ocorrência ou não de fibrose. Fatores transformadores de crescimento (TGF) são citocinas complexas com múltiplos efeitos nas células mesenquimais e epiteliais. Eles podem ser produzidos por macrófagos, células epiteliais ou mesenquimais e atuam através de vias autócrinas e parácrinas. $\text{TGF-}\alpha$ pode promover proliferação epitelial e aumentar produção de colágeno pelo fibroblasto, enquanto $\text{TGF-}\beta$ inibe a replicação de células epiteliais e aumenta a produção de fibronectina.⁽¹³⁾

O macrófago alveolar é a célula predominante no espaço alveolar. Além da função de defesa contra substân-

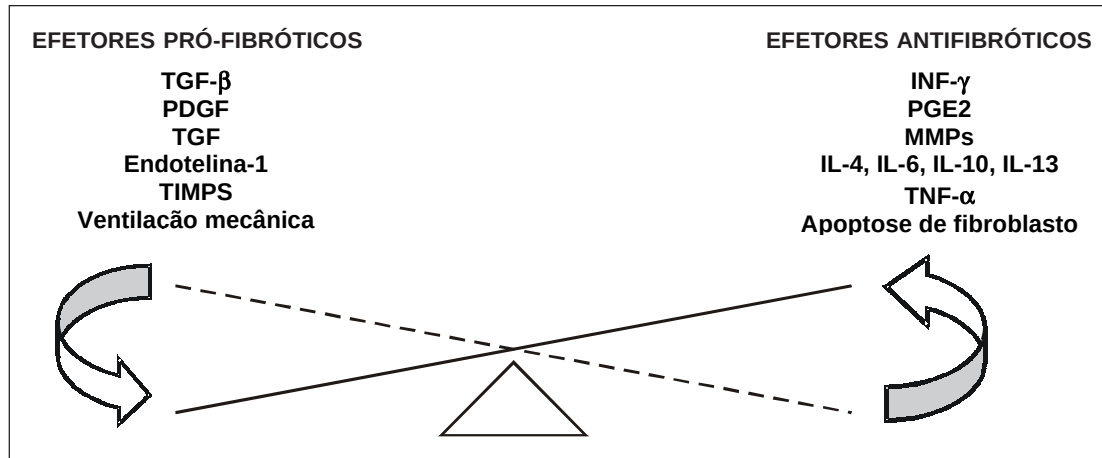


Figura 4 – Representação esquemática do mecanismo de remodelamento pulmonar

cias e microorganismos inalados, há evidências sugerindo que essa célula pode ter um papel na inflamação pulmonar e fibrose, aumentando em número e regulando citocinas, como IL-1, PDGF, TNF- α , TGF- β e proteínas, como fibronectina.

Das citocinas produzidas pelos macrófagos alveolares, TGF- β é um dos reguladores mais potentes da inflamação e síntese de tecido conjuntivo *in vitro* e *in vivo*. Além disso, também é um potente quimioatraente para fibroblasto, induzindo-o a sintetizar colágeno e outras proteínas da MEC.⁽⁵²⁾

O fator de crescimento para queratinócito (KGF), o fator de crescimento para o hepatócito (HGF) e o GM-CSF são mitogênicos para PII, sendo importantes na reepitalização da superfície alveolar. O GM-CSF pode atuar diretamente sobre o PII, regulando sua proliferação, diferenciação ou apoptose, ou indiretamente, regulando vias autócrinas que influenciam a proliferação ou diferenciação dos PII.⁽⁴⁶⁾

O fator de transcrição nuclear κ B (NF- κ B) é um fator de transcrição presente no citoplasma em forma inativa, estabilizada pela proteína inibitória do NF- κ B (I κ B α). Quando liberado, transloca-se para o núcleo e se liga a regiões específicas de genes para iniciar a transcrição de várias citocinas inflamatórias.⁽⁵⁰⁾ Foi demonstrada a ativação aumentada de NF- κ B em monócitos periféricos de pacientes com sepse e em macrófagos alveolares de pacientes com SDRA estabelecida, resultando em elevações de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 e moléculas de adesão intracelular.

A Figura 4 mostra que enquanto a maioria das citocinas é pró-inflamatória, também há famílias de interleucinas antiinflamatórias. No pulmão, por exemplo, IL-4, IL-6, IL-10 e IL-13 apresentam efeitos antiinflamatórios poten-

tes, relacionados à capacidade de inibir a produção de TNF- α .⁽¹⁵⁾

Os hormônios glicocorticóides (GC), produzidos pelo córtex adrenal, são os mais importantes inibidores da inflamação, através da ativação dos seus receptores citoplasmáticos (GR- α), com formação de complexos GC-GR- α . Esses complexos modulam a transcrição do glicocorticóide de forma hormônio-dependente, pela ligação a elementos responsivos à glicocorticóide (GRE) e pela interferência na atividade de fatores de transcrição, como o NF- κ B, atuando nos genes regulados por esses fatores.⁽⁵³⁾

Outros mediadores patogênicos identificados na fase proliferativa da SDRA incluem produtos finais da glicosilação avançada (AGE), proteínas de choque térmico 47 (HSP-47) e activina A. O AGE liga-se a sítios receptores nos macrófagos e os estimula a liberar citocinas atuantes na fibrose. O HSP-47 está envolvido no processamento intracelular da molécula de colágeno. A activina A estimula a proliferação de fibroblastos e participa dos processos de indução e diferenciação na embriogênese precoce.⁽²¹⁾

CONCLUSÕES

A regulação do remodelamento da MEC, em condições normais e em numerosas doenças pulmonares como na SDRA, resulta de um complexo mecanismo integrativo da transcrição de elementos que degradam as proteínas da matriz e produzem ativação/inibição de diversos tipos celulares do tecido pulmonar.⁽⁵⁴⁾ Alguns dos fatores de crescimento que estimulam a síntese de moléculas do tecido conjuntivo também modulam a degradação e a ativação de enzimas, cujas ações consistem em remodelar o arcabouço do tecido conjuntivo.⁽²³⁾

Na SDRA, as lesões epitelial e endotelial iniciam uma sequência de eventos, como o influxo de células inflama-

tórias que liberam citocinas, ativando fibroblastos e potencializando a síntese e atividade de MMPs e TIMPs.^(26,54)

Entretanto, diversas questões acerca de como se comporta o remodelamento da MEC ainda não são bem compreendidas e perduram como objetivo de várias pesquisas.

REFERÊNCIAS

- Meduri GU, Chrousos GP. Duration of glucocorticoid treatment and outcome in sepsis: is the right drug used the wrong way? *Chest* 1998; 114:355-60.
- Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1334-48.
- McIntyre RC Jr, Pulido EJ, Bensard DD, Shames BD. Thirty years of clinical trials in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2000;28:3314-31.
- Bernard GR, Artigas A, Bringham KL, Carlet J, Falke K, Hudson M, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-24.
- Artigas A, Bernard GR, Carlet J, Dreyfuss D, Gattinoni L, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS, Part 2. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1332-47.
- Artigas AJ, Carlet J, Le Call JR, Chastang C, Blanch L, Fernández R. Clinical presentation, prognostic factors and outcome of ARDS in the European Collaborative Study (1985-1987): a preliminary report. In: Zapol WM, Lemaire F, eds. *Adult respiratory distress syndrome*. New York: Marcel Dekker, 1991;37-64.
- Milbergh JA, Daris DR, Steinberg KP, Hudson LD. Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983-1993. *JAMA* 1995;306-9.
- Wheeler AP, Bernard GR, Rinaldo JE. Future clinical trials of pharmacological therapy of adult respiratory distress syndrome. In: Artigas A, Lemaire F, Suter PM, Zapol WM, eds. *Adult respiratory distress syndrome*. London: Churchill Livingstone, 1991;499-507.
- Meduri GU, Belenchia JM, Estes RJ, Wunderink RG, Torky ME, Leeper KV Jr. Fibroproliferative phase of ARDS – Clinical findings and effects of corticosteroids. *Chest* 1991;100:943-52.
- Meduri GU. The role of the host defense response in the progression and outcome of ARDS: pathophysiological correlations and response to glucocorticoid treatment. *Eur Respir J* 1996;9:2650-70.
- Wallace WAH, Donnelly SC. Pathogenesis of acute microvascular lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir Monogr* 2002;7:22-32.
- Fukuda Y, Ishizaki M, Masuda Y, Kawanami O, Masugi Y. The role of intraalveolar fibrosis in the process of pulmonary structural remodeling in patients with diffuse alveolar damage. *Am J Pathol* 1987;126:171-82.
- Schwarz MA. Acute lung injury: cellular mechanisms and derangements. *Paediatr Respir Rev* 2001;2:3-9.
- Fein AM, Calalang-Colucci MG. Sepsis and septic shock. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in sepsis and septic shock. *Crit Care Clin* 2000;16:289-317.
- Ward PA, Hunninghake GW. Lung inflammation and fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:S123-9.
- Ingbar DH. Mechanisms of repair and remodeling following acute lung injury. *Clin Chest Med* 2000;21:589-616.
- Rocco PRM, Negri EM, Kurtz PM, Vasconcellos FP, Silva GH, Capelozzi VL, et al. Lung tissue mechanics and extracellular matrix remodeling in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1067-71.
- Armstrong L, Thickett DR, Mansell JP, Ionescu M, Hoyle E, Billinghurst RC, et al. Changes in collagen turnover in early acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1910-5.
- Marshall RP, Bellingan G, Webb S, Puddicombe A, Goldsack N, McAnulty RJ, et al. Fibroproliferation occurs early in the acute respiratory distress syndrome and impacts on outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1783-8.
- Chesnutt AN, Matthay MA, Tibayan FA, Clark JG. Early detection of type III procollagen peptide in acute lung injury. Pathogenetic and prognostic significance. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:840-5.
- Tomashefski JF Jr. Acute respiratory distress syndrome. Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 2000; 21:435-66.
- Raghow R. The role of extracellular matrix in postinflammatory wound healing and fibrosis. *FASEB J* 1994;8:823-31.
- Cotran RS, Kumar V, Collins T, Robbins SL. *Pathology basis of disease*. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1999;89-112.
- Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson J. *The cell*. 3rd ed. São Paulo: Ed. Artes Médicas Sul, 1994;950-1010.
- Goldstein RH. Control of type I collagen formation in the lung. *Am J Physiol* 1991;5:L29-40.
- Park WY, Goodman RB, Steinberg KP, Ruzinski JT, Radella II F, Park DR. Cytokine balances in the lung of patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1896-903.
- Chen CM, Fang CL, Chang CH. Surfactant and corticosteroid effects on lung function in a rat model of acute lung injury. *Crit Care Med* 2001;29:2169-75.
- Tasaka S, Hasegawa N, Ishizaka A. Pharmacology of acute lung injury. *Pulm Pharmacol Ther* 2002;15:83-95.
- Baughman RP, Gunther KL, Rashkin MC, Keeton DA, Pattishall EN. Changes in the inflammatory response of lung during acute respiratory distress syndrome: prognostic indicators. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:76-81.
- Entzian P, Hückstädt A, Kreipe H, Barth J. Determination of serum concentrations of type III procollagen peptide in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1079-82.
- Pugin J, Verghese G, Widmar MC, Matthay MA. The alveolar space is the site of intense inflammatory and profibrotic reactions in the early phase of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1999; 27:304-15.
- Meduri GU. Levels of evidence for the pharmacologic effectiveness of prolonged methylprednisolone treatment in unresolving ARDS. *Chest* 1999;116:116-8.
- Starcher BC. Lung elastin and matrix. *Chest* 2000;117:229-34.
- Montes GS. Distribution of oxytalan, elaunin and elastic fibres in tissues. *J Braz Assoc Adv Sci* 1992;44:224-33.
- Raghow R, Lurie S, Sayer JM, Kang AH. Profiles of steady state levels of messenger RNAs coding for type I procollagen, elastin, and fibronectin in hamster lungs undergoing bleomycin-induced interstitial pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 1985;76:1733-9.
- Negri EM, Montes GS, Saldiva PH, Capelozzi VL. Architectural remodelling in acute and chronic interstitial lung disease: fibrosis or fibroelastosis? *Histopathology* 2000;37:393-401.
- Snyder LS, Hertz MI, Harmon KR, Bitterman PB. Failure of lung repair following acute lung injury – Regulation of the fibroproliferative response (part 1). *Chest* 1990;98:733-8.
- Ebihara T, Venkatesan N, Tanaka R, Ludwig MS. Changes in extracellular matrix and tissue viscoelasticity in bleomycin-induced lung fibrosis. Temporal aspects. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1569-76.
- Miserocchi G, Negrini D, Passi A, De Luca G. Development of lung edema: interstitial fluid dynamics and molecular structure. *News Physiol Sci* 2001;16:66-71.

40. Costa MLG. Remodelamento pulmonar na síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) e na fibrose pulmonar idiopática (FPI): caracterização dos proteoglicanos (PG) biglican, lumican e versican [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2002;39-40.
41. Bensadoun ES, Burke AK, Hogg JC, Roberts CR. Proteoglycan deposition in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1819-27.
42. Corbel M, Boichot E, Lagent V. Role of gelatinases MMP-2 and MMP-9 in tissue remodeling following acute lung injury. *Braz J Med Biol Res* 2000;33:749-54.
43. Pardo A, Selman M. Matrix metalloproteinases and lung injury. *Braz J Med Biol Res* 1996;29:1109-15.
44. Carney DE, McCann UG, Schiller HJ, Gatto LA, Steinberg J, Picone AL, et al. Metalloproteinases inhibition prevents acute respiratory distress syndrome. *J Surg Res* 2001;99:245-52.
45. Bellingan GJ. Resolution of inflammation and repair. *Eur Respir Monogr* 2002;7:70-82.
46. Galen B, Toews MD. Cellular alterations in fibroproliferative lung disease. *Chest* 1999;116:112-6.
47. Berthiaume Y, Folkesson HG, Matthay MA. Lung edema clearance: 20 years of progress. Invited Review: Alveolar edema fluid clearance in the injured lung. *J Appl Physiol* 2001;2207-13.
48. Matthay MA. Alveolar fluid clearance in patients with ARDS. Does it make difference? *Chest* 2002;340S-43S.
49. Matute-Bello G, Liles WC, Radella II F, Steinberg KP, Martin TR. Neutrophil apoptosis in the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1969-77.
50. Meduri GU. Host defense response and outcome in ARDS. *Chest* 1997;112:1154-8.
51. Keane MP, Strieter RM. The importance of balanced pro-inflammatory and anti-inflammatory mechanisms in diffuse lung disease. *Respir Res* 2002;3:5-11.
52. Khalil N, Whitman C, Zuo L, Danielpour D, Greenberg A. Regulation of alveolar macrophage growth factor- β secretion by corticosteroids in bleomycin-induced pulmonary inflammation in the rat. *J Clin Invest* 1993;92:1812-8.
53. Meduri GU, Tolley EA, Chrousos GP, Stentz F. Prolonged methylprednisolone treatment suppress systemic inflammation in patients with unresolving acute respiratory distress syndrome. Evidence for inadequate endogenous glucocorticoid secretion and inflammation-induced immune cell resistance to glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:983-91.
54. Swiderski RE, Dencoff, JE, Floerchinger CS, Shapiro SD, Hunninghake GW. Differential expression of extracellular matrix remodeling genes in a murine model of bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Am J Pathol* 1998;152:821-8.