

# EFEITO DO LPS SOBRE A ATIVIDADE QUIMIOTÁTICA DOS MONÓCITOS.

G.S. Barreto\* e F.Q. Cunha\*\*

## RESUMO

*O efeito do LPS sobre a migração de monócitos para as cavidades peritoneal e pleural submetidos a diferentes estímulos. Verificação do efeito ocorrido por mecanismo direto ou pela liberação de fatores endógenos.*

A septicemia é uma infecção vascular generalizada, causada principalmente por lipopolissacarídeo (LPS), presente nas paredes celulares de bactérias gram-negativas (MORRISON & ULEVITCH, 1978). Em humanos e em outras espécies, a septicemia reduz a capacidade migratória dos neutrófilos, um fator importante na evolução da doença, visto que a redução da migração diminui a capacidade de defesa do organismo, aumentando a suscetibilidade às infecções (TERRITO & GOLD, 1976; VAN DIJK et al., 1980; DAHINDEN; GALANOS; FEHR, 1983). Atualmente, acredita-se que os eventos fisiopatológicos (hipotensão, febre, hemorragias, acidose, coagulação intravascular disseminada), observados na endotoxemia, são desencadeados por mediadores (fator de necrose tumoral, interleucina 1 e PAF-acether) liberados por macrófagos estimulados pelo LPS (TRACEY et al., 1986; TRACEY et al., 1987; MOLDANER et al., 1987; WAAGE & ESPEVIK, 1988; GROENVELD et al., 1988). Desta forma, torna-se evidente a importância de estudar melhor o efeito do LPS sobre a atividade do monócito/macrófago para compreender melhor o que ocorre na endoxemia e no choque septicêmico, possibilitando, desta maneira, um tratamento mais efetivo.

O objetivo deste trabalho foi verificar o efeito do LPS sobre a migração de monócitos para as cavidades peritoneal e pleural submetidos a diferentes estímulos. Pretendemos, ainda, verificar se o efeito ocorre por mecanismo direto ou pela liberação de fatores endógenos.

## Materiais e métodos

**Animais:** Foram utilizados ratos Wistar, machos, pesando entre 180 e 200 gramas com livre acesso à ração e água.

Os animais receberam 30 minutos antes 0,2 ml de LPS i.v., através do seio venoso do pênis. Nas doses de 5, 10, 20, 30, 50, 100, 200 µg/kg. Os animais-controles recebe-

\* Professor do Depto de Farmacologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso.

\*\* Professor da Faculdade de Medicina da USP - Ribeirão Preto.

ram 0,2 ml de PBS i.v. Trinta minutos depois foi injetado tioglicolato (300 mg/10 ml p/v) i.p. Quatro dias após, a cavidade peritoneal foi lavada com 10 ml de PBS heparinizado (5 ui/ml). Após leve massagem do abdômen, retirou-se 5 ml para contagem total e diferencial das células.

O restante do lavado peritoneal foi centrifugado a 1000 r.p.m durante 5 minutos. O sobrenadante foi desprezado e o "pellet" ressuspenso em solução de albumina a 3%. O esfregaço dessas células foi corado pelo método pancrômico de Rosenfeld. Todos os demais ensaios foram realizados com LPS 30 µg/kg.

Foram utilizados ainda como estímulos inflamatórios glicogênio 75 mg/3 ml p/v e carragenina 300 µg/3 ml p/v i.p. e na pleura tioglicolato (10 mg/1 ml p/v), glicogênio (25 mg/1 ml p/v) e carragenina (300 µg/1 ml p/v). A injeção intrapleural foi realizada entre o 5º e 6º espaço intercostal. A cavidade foi lavada no quarto dia, injetando-se 5 ml de PBS heparinizado (5 ui/ml). A contagem total e diferencial de células foi realizada conforme descrito anteriormente.

**Efeito do soro de animais tratados com LPS sobre a migração de monócitos e neutrófilos:** Um grupo recebeu 1 ml do soro de animais tratados, 2 e 6 horas antes, com 0,2 ml de LPS (30 µg/kg) i.v., outro grupo recebeu igual volume de soro de animais tratados, 2 horas antes, com 0,2 ml de PBS i.v. Os demais grupos receberam 1 ml de solução de PBS i.v. Trinta minutos depois receberam 10 ml de tioglicolato 3% i.p. e a migração de monócitos avaliada 4 dias depois.

No ensaio da migração de neutrófilos, os animais receberam 1 ml do soro de animais tratados, 2 horas antes, com 0,2 ml de LPS (30 µg/kg) i.v. Os demais grupos receberam o mesmo tratamento descrito acima. Como estímulo inflamatório, foi administrado carragenina (300 µg/3ml) i.p. e a migração foi avaliada 4 horas depois.

O soro foi obtido de animais normais que receberam 0,2 ml de LPS (30 µg/kg) i.v.. Decorridos 2 e 6 horas após a injeção, os animais foram anestesiados com éter etílico P.A. e o sangue foi colhido da aorta abdominal. O sangue foi incubado durante 20 minutos a 37°C. Os tubos foram resfriados a 4°C durante 10 minutos. O coágulo foi descolado e o soro coletado e centrifugado a 2000 r.p.m durante 10 minutos. Para o grupo controle, utilizou-se soro de animais normais que foram injetados com PBS.

Dexametasona (1mg/kg) s.c. foi administrada 1 hora antes, em um grupo de animais que recebeu LPS ou PBS i.v.. Para a obtenção do soro destes animais, foi utilizado o mesmo procedimento descrito acima. Em seguida, um grupo de animais recebeu 1 ml do soro de animais tratados, 2 horas antes com 0,2 ml de LPS (30 µg/kg) i.v. e o outro grupo recebeu igual volume de soro de animais tratados com LPS e que receberam dexametasona. Os demais grupos receberam 1 ml de solução de PBS i.v.. Um destes grupos recebeu, 1 hora antes, dexametasona. Trinta minutos depois foram administrados 10 ml de tioglicolato 3% i.p.

**Medidas de atividade hemolítica do complemento. Vias clássicas e alternativa:** Preparou-se 2,0 ml de uma solução contendo 0,07 ml de complemento e 1,93 ml de solução tampão TEA-Ca<sup>+2</sup> -Mg<sup>+2</sup>, e deixou-se estabilizar por 5 minutos a 37°C. Então, adicionou-se 0,4 ml do sistema hemolítico da via clássica e, simultaneamente, um cronômetro foi acionado. O tubo foi agitado suavemente e determinada a turbidez inicial da reação (0,40 mais ou menos 0,02), procedendo-se à leitura em comprimento de onda 700 nm. Registrou-se o tempo necessário ( $t_{1/2}$ ) para que a reação atingisse a turbidez igual à metade da inicial (0,20 mais ou menos 0,01). O tempo para lise de 50%

da hemácias ( $t_{1/2}$ ) representou a atividade hemolítica da via clássica do complemento (BARBOSA, 1983).

Para via alternativa, foi realizado procedimento semelhante ao anterior, porém utilizando-se 2,0 ml de uma solução contendo 0,70 ml de complemento e 1,3 ml da solução bloqueadora da via clássica, TEA-EGTA- $Mg^{+2}$ . Adicionou-se a essa diluição do complemento, 0,40 ml do sistema hemolítico da via alternativa. A determinação dos valores de  $t_{1/2}$  seguiu o descrito anteriormente para a via clássica.

## Resultados

**Efeito do LPS sobre a migração de monócitos para as cavidades peritoneal e pleural:** A Figura 1 mostra que a administração endovenosa de LPS nas doses de 5, 10, 20, 30, 50, 100 e 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$  inibe de forma dose-dependente a migração de monócitos para a cavidade peritoneal estimulada com tioglicolato.

O LPS também inibiu a migração de monócitos para a cavidade peritoneal e pleural de ratos, estimulada com diferentes estímulos (Figura 2, Painel A e B; na página seguinte).

Figura 1

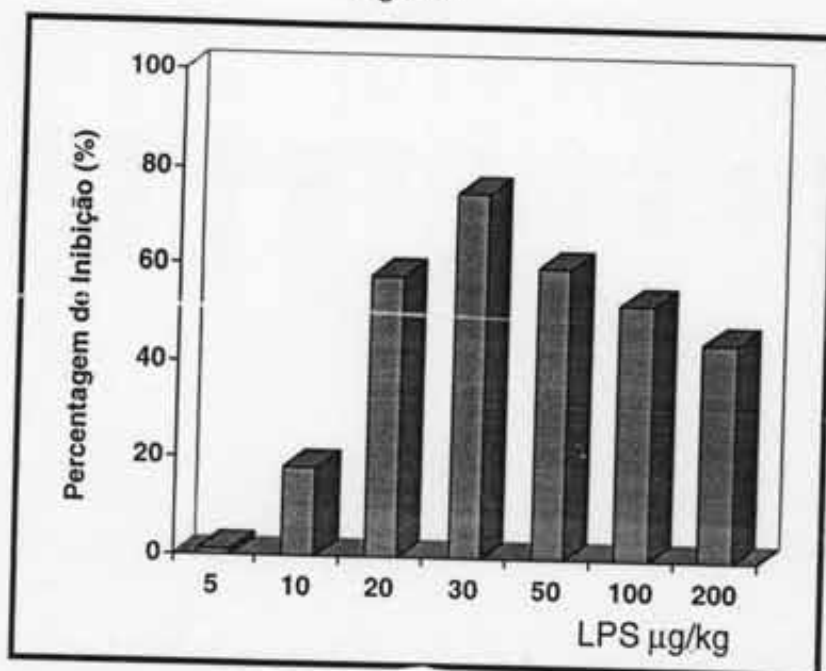


Figura - 1

LPS inibe de maneira dose-dependente a migração de monócitos para a cavidade peritoneal. A migração de monócitos para a cavidade peritoneal foi induzida, injetando-se tioglicolato 300 mg/10 ml em animais pré-tratados (30 minutos) com 0,2 ml de PBS (controle), ou LPS nas doses de 5, 10, 20, 30, 50, 100 e 200 mg/kg, i.v.. A avaliação da migração foi realizada quatro dias após a injeção do estímulo inflamatório. Foram utilizados 10 animais por grupo. Os resultados foram expressos em porcentagem de inibição pelo LPS da migração de monócitos em relação ao controle.

Figura 2

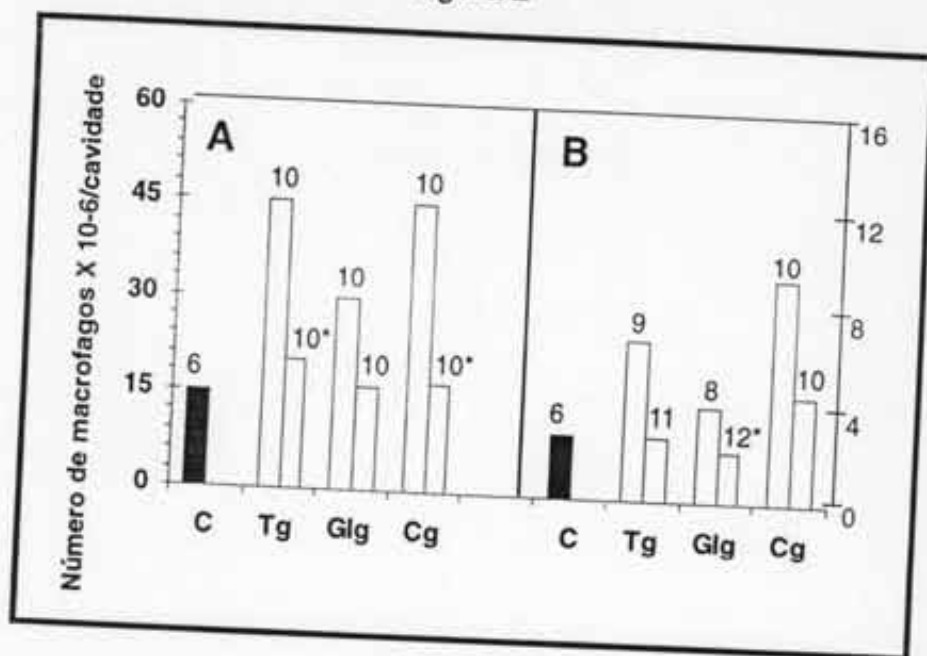


Figura - 2

LPS inibe a migração de monócitos para as cavidades peritoneal (Painel A) e pleural (Painel B), induzida por vários estímulos. A indução da migração de monócitos para cavidade peritoneal foi induzida, injetando-se tioglicolato (Tg) 300 mg/10 ml, glicogênio (Glc) 75 mg/3 ml e carragenina (Cg) 300 µg/3 ml. A migração de monócitos para a cavidade pleural foi induzida, injetando-se Tg 30 mg/1ml; Glc 25 mg/1ml e Cg 300 µg/1ml. Os estímulos inflamatórios foram administrados em animais pré-tratados (30 minutos) com 0, 2 ml de PBS (barras abertas) ou com LPS (barras hachuradas) na dose de 30 µg/kg, i.v.. As barras cheias ( c ) representam o número de monócitos presente nas cavidades dos grupos controles que receberam PBS i.p.. A avaliação da migração foi realizada quatro dias após a injeção dos estímulos inflamatórios. Os valores representam a média aritmética mais ou menos EPM e o número de animais utilizados está indicado acima das barras. Os asteriscos representam diferenças estatisticamente significantes (\*  $p < 0,01$ , teste t de student) quando comparadas ao grupo pré-tratado com PBS.

O soro (SL) de ratos tratados 2 ou 6 horas antes com LPS reduziu a migração de monócitos para a cavidade peritoneal, induzida com tioglicolato, o mesmo não sendo observado (Figura 3) na migração de monócitos estimulada por tioglicolato, em animais que receberam soro de animais pré-tratados com PBS (SP) i.v. ou na migração de neutrófilos para a cavidade peritoneal estimulada com carragenina em ratos que receberam soro de animais tratados com LPS (Figura 4).



Figura 3

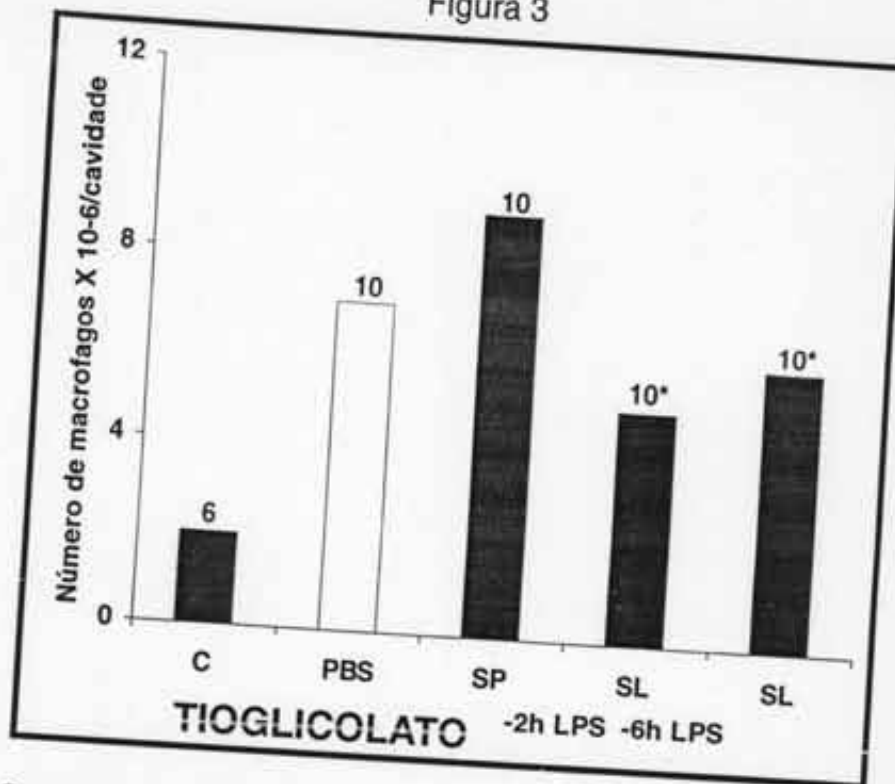


Figura - 3

Soro de animais que receberam LPS inibe a migração de monócitos para cavidade peritoneal induzida pelo tioglicolato. A migração de monócitos foi induzida, injetando-se Tg 300 mg/10 ml i.p. em animais pré-tratados (30 minutos) com: a) 1 ml de PBS (PBS); b) 1,0 ml soro de animais que receberam 2 horas antes 0,2 ml de PBS (SP); ou c) que receberam 2 e 6 horas antes LPS (SL 30 µg/kg/0,2 ml) i.v.. A avaliação da migração foi realizada quatro dias após a injeção dos estímulos inflamatórios. ( C ) representa o número de monócitos na cavidade do grupo controle que recebeu PBS i.p.. Os valores representam a média aritmética  $\pm$  EPM do número de animais utilizados, indicado acima das barras. Os asteriscos representam diferenças estatisticamente significantes ( \*  $p < 0, 01$ , teste t de student) quando comparadas ao grupo pré-tratado com PBS.

Figura 4

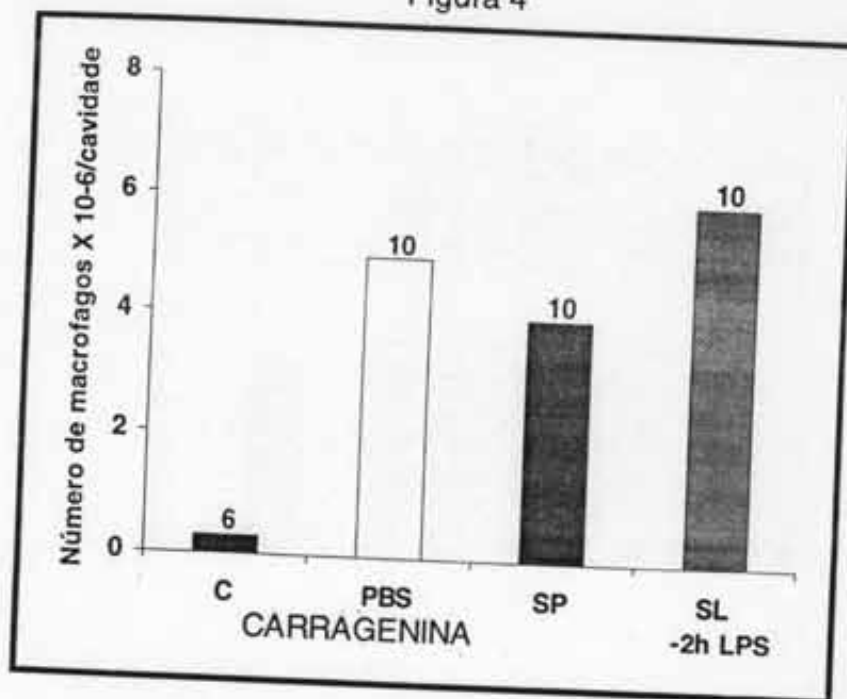


Figura - 4

**Migração de neutrófilos para cavidade peritoneal de ratos, induzida pela carragenina, não é afetada pelo tratamento prévio dos animais com soro de ratos que receberam LPS.** A migração de neutrófilos foi induzida, injetando-se Cg 300 µg/3 ml i.p. em animais pré-tratados (30 minutos) com: a) 1 ml de PBS (PBS); b) 1 ml soro de animais que receberam 2 horas antes 0,2 ml de PBS (SP); ou c) receberam 2 horas antes 0,2 ml de LPS (SL 30 µg/kg) i.v.. A avaliação da migração foi realizada quatro horas após a injeção do estímulo inflamatório. ( C ) representa o número de neutrófilos na cavidade do grupo controle que recebeu PBS i.p. Os valores representam a média aritmética ± EPM do número de animais utilizados, indicado acima das barras.

**Influência da dexametasona no efeito do soro de animais tratado com LPS sobre a migração de monócitos:** Observa-se, na Figura 5, que a migração de monócitos para a cavidade peritoneal induzida por tioglicolato deixa de ser inibida quando os animais doadores de soro (SL) foram tratados com dexametasona. Observa-se, também, na mesma Figura, que o soro de animais normais (SP) ou de normais pré-tratados com dexametasona (SDP) não interferiu com a migração de monócitos induzida pelo tioglicolato.

**Medidas de atividade hemolítica do complemento. Vias clássicas e alternativa:** Na tabela 1, o soro de ratos tratados 2 horas antes com LPS apresentou um aumento no tempo de hemólise das hemácias de carneiro quando comparado ao grupo controle. A redução da atividade lítica da via clássica do sistema-complemento manifesta-se pelo aumento do valor de  $t_{1/2}$ , que o tempo necessário para que ocorra a lise de 50% das hemácias. A percentagem média da inibição (%I) da atividade lítica da via clássica do sistema-complemento do soro de ratos que receberam LPS, em relação ao soro de animais que receberam PBS, foi 67,17%.

Foi dosada, também, a atividade lítica da via clássica do sistema complemento do soro de ratos que receberam 1 ml de soro de animais tratados 2 horas antes com LPS e do soro de animais que receberam igual volume de soro de ratos tratados 2 horas antes com PBS intravenoso. Nestes animais, não houve redução na atividade lítica do sistema complemento quando comparados ao grupo controle (Tabela 2).

Figura 5

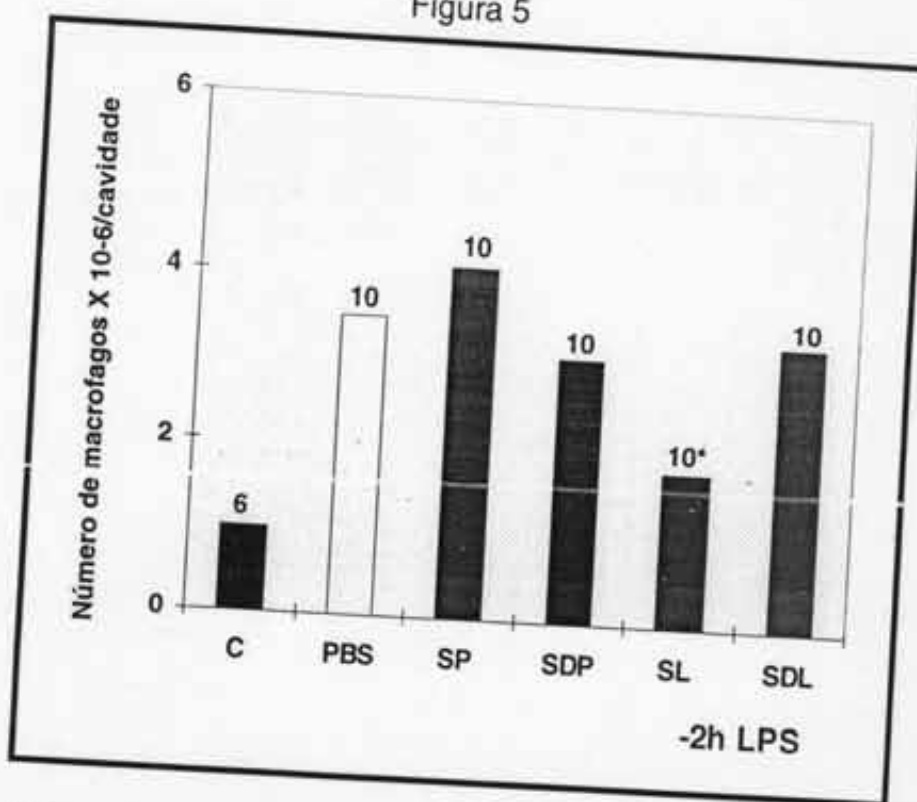


Figura - 5

**Dexametasona bloqueia o aparecimento da atividade inibitória da migração de monócitos no soro de ratos pré-tratados com LPS.** A migração de monócitos foi induzida, injetando-se Tg 300mg/10 ml i.p. em animais pré-tratados (30 minutos) com: a) 1,0 ml de PBS; b) 1 ml de soro de animais que receberam 0,2 ml de PBS (SP) cujo sangue foi colhido 2 horas depois; c) 1,0 ml soro de animais injetados com dexametasona (1 mg/kg) s.c. tratados 1 hora depois com 0,2 ml de PBS (SDP) e cujo sangue foi colhido 2 horas depois; d) 1 ml do soro de animais tratados com LPS (SL 30 µg/kg/0,2 ml) cujo sangue foi colhido 2 horas depois; e) 1,0 ml soro de animais injetados com dexametasona (1 mg/kg) s.c. tratados 1 hora depois com LPS (SDL 30 µg/kg/0,2 ml), cujo sangue foi colhido 2 horas depois. (C) representa o número de neutrófilos na cavidade do grupo controle que recebeu PBS i.p. A avaliação da migração foi realizada quatro dias após a injeção dos estímulos inflamatórios. Os valores representam a média aritmética  $\pm$  EPM do número de animais utilizados, indicado acima das barras. O asterisco representa diferença estatisticamente significativa (\*  $p < 0,01$ , teste t de Dunnett) quando comparada ao grupo pré-tratado com PBS.

TABELA 1 - Dosagem lítica do sistema complemento em soro de ratos pré-tratados com soro pré-tratados (2 a 6 horas antes) com PBS e LPS i.v.

Ensaio	VIA CLÁSSICA		VIA ALTERNATIVA		
	$(t_{1/2};S)$		$(t_{1/2};S)$		
	Normal	LPS	Normal	LPS (-2h)	LPS (-6h)
1	274	446	226	444	1800
2	285	500	185	446	1800
3	295	538	200	360	1800
4	304	574	195	330	-----
5	319	665	195	350	-----
6	252	396	231	347	-----
7	254	400	220	374	-----
8	270	398	-----	335	-----
9	295	412	-----	340	-----
10	289	397	-----	-----	-----
Média	282.70	472.60	207.43	373.25	1800
DP	21.02	93.70	17.97	46.35	0
%I	67.17		79.94		

TABELA 2 - Dosagem lítica do sistema complemento em soro de ratos tratados com soro pré-tratado (2 horas antes) com PBS e LPS.

Ensaio	VIA CLÁSSICA		VIA ALTERNATIVA	
	$(t_{1/2};S)$		$(t_{1/2};S)$	
	Soro PBS	Soro LPS	Soro PBS	Soro LPS (-2h)
1	185	185	218	141
2	187	175	235	140
3	190	174	240	165
4	184	185	224	130
5	190	182	241	147
6	195	186	265	135
7	190	176	220	161
8	189	178	247	139
9	193	185	270	130
10	189	-----	249	-----
Média	189.2	179.56	240.9	143.11
DP	3.53	4.93	17.67	12.52



Ainda na Tabela 1, notamos que o soro de ratos tratados 2 e 6 horas antes com LPS (30 mg/kg) contido em 0,2 ml, administrado por via intravenosa, apresentou também uma redução no tempo de hemólise das hemácias de carneiro quando comparado ao grupo controle; isto é, animais que receberam igual volume de PBS intravenoso. O aumento da atividade lítica da via alternativa do sistema-complemento manifesta-se também pela redução do valor de  $t_{1/2}$ . A percentagem de inibição (% I) da atividade lítica da via alternativa do sistema-complemento do soro de animais que receberam LPS, 2 horas antes, em relação ao soro de animais que receberam PBS, foi em torno de 79,94%; e acima de 100% para o soro de animais tratados 6 horas antes com LPS.

Foi dosada, também, a atividade lítica da via alternativa do sistema-complemento do soro de ratos que receberam 1 ml do soro de animais tratados 2 horas antes com PBS. Nestes animais, não houve redução na atividade lítica da via alternativa do sistema-complemento quando comparados ao grupo controle (Tabela 2).

## Discussão

Em neutrófilos, foi relatado falência na atividade quimiotática em pacientes portadores de diversas doenças, tais como síndrome do "leucócito louco", síndrome de Chediak, diadetes melitus, lepra lepromatosa, síndrome de Wiskott-Aldrich e AIDS (MILLER, 1985; WARD; GORALNICK; BULLOCK, 1976; ELLIS et al., 1988). Nestes casos, a anormalidade no processo de migração celular foi descrita como sendo decorrente, pelo menos em parte, da presença de fatores inibidores no soro destes pacientes.

Na septicemia existe, também, uma deficiência na capacidade de migração dos neutrófilos para o foco da infecção, o qual é importante para o agravamento da doença, uma vez que a diminuição da migração reduz a capacidade de defesa do organismo (TERRITO & GOLDE, 1976; Van DIJK et al., 1980; DAHINDEN et al., 1983). Cunha et al (1989) demonstraram que macrófago estimulado com LPS libera um fator que inibe a migração de neutrófilos e a liberação deste fator é inibida pela dexametasona, o mesmo não sendo verificado com indometacina (inibidor da cicloxigenase) ou BW775 (inibidor da lipoxigenase).

Deficiência na atividade quimiotática dos monócitos tem sido observada em doenças como candidíase mucocutânea, devido à redução na produção de fator quimiotático pelo linfócito (SNYDERMAN et al., 1973), e síndrome de Wiskott-Aldrich, onde altos níveis de fatores quimiotáticos no soro de pacientes podem resultar na inibição da migração celular, em função da dessensibilização dos monócitos (ALTMAN; SNYDERMAN; BAESE, 1974).

Nossos resultados demonstram que a administração endovenosa de LPS em ratos inibe a migração de monócitos para as cavidades peritoneal e pleural, estimulada por diversos estímulos inflamatórios e de forma dose dependente (Figura 1 e 2).

Esta inibição pode ser devido: a) à ação direta do LPS sobre o monócito, inibindo sua capacidade de locomoção; b) à ação indireta do LPS via a liberação de algum fator inibidor; c) ao esgotamento dos fatores quimiotáticos; d) à inibição da expressão de receptores de adesão no endotélio; ou e) à hipotensão.

Com relação à ação direta do LPS, os resultados da literatura são contraditórios. Existem dados mostrando que o LPS inibe a migração "in vitro" de neutrófilos induzida

por FMLP e C5a; por outro lado, outros trabalhos mostram que o LPS não inibe a migração de neutrófilos, podendo até potenciá-la (DAHINDEN et al., 1983). Para os monócitos, não existem dados sobre os efeitos direto do LPS sobre sua quimiotaxia. Nossos resultados mostram que, tanto o soro de animais tratados com LPS 2 horas antes, quanto o soro de animais tratados 6 horas antes com LPS intravenoso, foram eficazes em mimetizar o efeito do LPS, ou seja, inibir a migração de monócitos para cavidade peritoneal induzida por tioglicolato (figura 3). Esse efeito sugere que a inibição da migração celular não é devido a uma ação direta do LPS, já que seu "clearance" na circulação é um torno de 30 minutos (ROSENBAUM et al., 1983). Além disso, a administração endovenosa de soro de animais tratados com LPS, 2 horas antes, não foi capaz de inibir a migração de neutrófilos (figura 4). Este fato corrobora com a idéia acima, pois, se o soro estivesse contaminado com LPS, haveria a inibição da migração tanto de monócitos quanto de neutrófilos, visto que o LPS administrado endovenosamente inibe a migração destas células (TAVARES; CUNHA; FERREIRA, 1989). Em adição, a dexametasona inibindo o efeito anti-inflamatório do soro de animais pré-tratados com LPS (figura 5) conduz-nos à idéia de que, provavelmente, o efeito do LPS seja através da liberação de algum fator inibidor, cuja liberação é inibida pelos glicocorticóides. Até o momento, não esclarecemos se este fator é de origem celular ou resulta da ativação de fatores plasmáticos.

Embora a dosagem dos níveis séricos do sistema complemento tenha mostrado que animais que receberam LPS endovenoso apresentaram uma redução dos níveis de complemento (Tabela 1), provavelmente o esgotamento dos fatores quimiotáticos não é a principal causa da inibição da migração de monócitos por nós observada, porque os níveis plasmáticos de complemento dos animais que receberam soro de ratos pré-tratados com LPS, onde se observou também inibição da migração (figura 3), apresentaram níveis séricos do sistema complemento normais (Tabela 2). Estes resultados também podem descartar a hipótese de que a presença de elevadas concentrações de fatores quimiotáticos na circulação resultante da ativação do sistema complemento pelo LPS poderia impedir a formação de um gradiente químico de fatores quimiotáticos entre o foco infeccioso e os vasos (WILKINSON & ALLAN, 1978) ou, conforme sugerido para IL-8, induzir a perda das selectinas e ativação de moléculas de adesão das famílias de imunoglobulinas e integrinas, prevenindo a migração devido a uma agregação homotípica, endurecimento da membrana (WORTHEN et al., 1989) e represamento das células na microcirculação pulmonar (ROT, 1991), promovendo o fenômeno de dessensibilização dos monócitos. Além do mais, a administração de soro de animais que receberam LPS não inibiu a migração de neutrófilos (Figura 4), e se o efeito do LPS fosse em decorrência da dessensibilização ou da não formação de um gradiente químico, seria de se esperar que o LPS inibisse a migração destas células também.

Resultados do nosso laboratório descartam a possibilidade de o efeito inibidor do LPS sobre a quimiotaxia de monócitos ser devido à hipotensão, visto que a administração de LPS endovenoso nas doses aqui utilizadas não afeta os parâmetros hemodinâmicos dos animais (CUNHA et al., 1989).

O LPS poderia, também, estar inibindo a migração de monócitos via liberação de glicocorticóide. Tem sido relatado que, durante a endotoxemia, ocorre liberação maciça de glicocorticóide. Este fato é atribuído tanto a um efeito direto quanto indireto do LPS sobre o hipotálamo e córtex adrenal (TRACEY et al., 1988). Esta hipótese também pode ser descartada, já que o soro de animais que receberam LPS também inibiu a migração de monócitos. Visto

que o soro de animais normais não inibiu a migração (Figura 3), descarta-se a possibilidade de que o procedimento de administração do soro ou de LPS esteja estressando os animais para liberarem concentrações de glicocorticóide suficientes para inibir a migração.

Em relação ao mecanismo inibitório desse fator inibidor, os resultados obtidos até o momento não nos permitem precisar se ele está atuando diretamente nos monócitos, inibindo sua capacidade de locomoção e/ou inibindo sua interação com o endotélio.

Com relação ao efeito de drogas sobre a inibição da migração de monócitos pelo LPS, observamos que a inibição da migração de monócitos em animais pré-tratados com soro de ratos que receberam LPS foi inibida quando os animais doadores de soro foram pré-tratados com dexametasona (Figura 5).

Cunha e colaboradores demonstraram que a dexametasona inibe a produção do fator inibidor do recrutamento de neutrófilos liberado por macrófagos estimulados por LPS. Resultados em nosso laboratório, e neste trabalho, permitem-nos sugerir que a dexametasona promove a inibição da liberação ou impede a ativação de fatores inibidores plasmáticos da quimiotaxia, os quais atuariam, inibindo a migração de neutrófilos (CUNHA & FERREIRA, 1986) ou de monócitos, o que poderia explicar, parcialmente, o efeito benéfico do uso dos corticóides na septicemia.

Nossos resultados permitem supor que, durante uma endotoxemia, ocorre redução da migração de monócitos. Provavelmente o efeito do LPS seja indireto, isto é, através da liberação ou ativação de fatores inibidores da migração. Além disso, nosso trabalho mostrou que a dexametasona inibe o efeito anti-inflamatório do LPS. Isto pode explicar, pelo menos em parte, os prováveis efeitos benéficos da dexametasona no tratamento da septicemia.

## ABSTRACT

*The effect of LPS on the migration of the peritoneal and pleural cavities submitted to the different impulses. The checking of the effect occurred by a direct mechanism or through the liberation of endogenous factories.*

## BIBLIOGRAFIA

- 1- ALTMAN, L.C.; SNYDREMAN, R. y BAESE, R.M. Abnormalities of Chemotactic lymphokine synthesis and mononuclear leukocytes chemotaxis in Wiskott - Aldrich syndrome. *J. Clin. Invest.*, v.54, 1974, p.486-93.
- 2- CUNHA, F.Q. y FERREIRA, S.H. The release of a neutrophil chemotactic factor from peritoneal macrophages by endotoxin: inhibition by glycocorticoids. *Eur. J. Pharmacol.*, v.129, n.1/2, 1986, p.65-76.
- 3- DAHINDEN, D.; GALANOS y C.; FEHR, J. Granulocyte activation by endotoxin: correlation between adherence and other granulocyte functions and role of endotoxin structure on biologic activity. *J. Immunol.*, v.130, n.2, 1993, p.857-62.
- 4- GROENVELD, P.H.P. et al. The role of macrophage in LPS-induced lethality and tissue injury. *J. Immunol.*, v. 63, 1988, p.521-7.
- 5- MILLER, M.E. Pathology of chemotaxis and random mobility. *Semin. Hematol.*, v.12, n.1, 1985, p.59-82.
- 6- MOLDANER, L.L. et al. Circulating interleukin-I and TNF during inflammation. *Am. J. Physiol.*, v.253, 1987, p.922-8.
- 7- MORRISON, D.C. y ULEVITCH, R.J. The effects of bacterial endotoxin on host mediation system. *Am. J. Pathol.*, v.93, n.2, 1978, p.526-617.
- 8- ROSENBAUM, J.T. et al. Antiinflammatory effects of endotoxin: inhibition of rabbit polymorphonuclear leukocyte responses to complement (C5a) - derived peptides in vivo and in vitro. *Am. J. Pathol.*, v. 113, 1983, p. 291-9.
- 9- ROT, A. Endothelial cell binding of NAP-1/IL-8: Role in neutrophil emigration. *Immunol. Today*, v.13, n.8, 1992, p.291-4.



- 10- SNYDERMAN, R. et al. Defective mononuclear leukocyte chemotaxis: a previously unrecognized immune dysfunction studies of a patients with chronic mucocutaneous candidiasis. **J. Clin. Invest.**, v. 54, 1973, p.486-93.
- 11- TAVARES, B.M.; CUNHA, F.Q. y FERREIRA, S.H. Macrophages stimulated with lipopolysaccharide release a selective neutrophil recruitment inhibitory factor: an in vivo demonstration. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 22, 1989, p.733-6.
- 12- TERRITO, M.C. y GOLD, D.W. Granulocyte function in experimental human endotoxemia. **Blood**, v.47, n.4, 1976, p.539-44.
- 13- TRACEY, K.J.; LOWRY, S.F. y CERAMI, A. Cachectin/TNF mediates the pathophysiological effects of bacterial endotoxin / lipopolysaccharide(LPS). In: \_\_\_\_\_. **Bacterial endotoxins: pathophysiological effects clinical significance and pharmacological control**. New York: Alan R. Liss, 1988, p.77-88.
- 14- VAN DIJK, W.C. et al. Interaction of phagocytic and bacterial cell in patients with bacteremia caused by gram-negative rods. **J. Infect. Dis.**, v. 141, 1980, p.441-9.
- 15- WAAGE, A. y ESPEVIK, T. Interleukin-1 potentiates the lethal effect of tumor necrosis factor/cachectin in mice. **J. Exp. Med.**, v.167, 1988, p.1987-91.
- 16- WARD, P.A; GORALNICK, S. y BULLOCK, W.E. Defective leukotaxis in patients with lepromatous leprosy. **J. Lab. Clin. Med.**, v.87, n.6, 1976, p.1025-31.
- 17- WILKINSON P.C. y ALLAN, R.B. Assay system for measuring leukocyte locomotion: an overview. In: GALLIN, J.I.; QUIE, P.G. (eds.) **Leukocyte chemotaxis**. New York: Raven, 1978, p.1-23.