

LESÃO CEREBRAL E PULMONAR. O QUE INTEGRA CÉREBRO E PULMÃO?

Cynthia dos Santos Samary

Pós-doutoranda do Laboratório de Investigação Pulmonar, Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro – RJ.

Pedro Laurindo Fiorio Júnior

Especialista em Farmacologia pela Universidade Federal de Lavras, Médico da Rede D’or São Luiz, Rio de Janeiro – RJ.

Autor para correspondência: Cynthia dos Santos Samary - cynthiasamary@gmail.com

RESUMO

Lesões cerebral e/ou pulmonar são causas frequentes de admissão nas unidades de terapia intensiva e estão associadas a altas taxas de morbidade e mortalidade. A inflamação cerebral decorrente do trauma é seguida por imunossupressão e possui repercussões locais e sistêmicas, podendo retardar o processo de reparo da própria lesão, assim como prejudicar as lesões em outros órgãos. A infecção é a complicação mais frequente, sendo a pneumonia pós-AVE implicada em altos índices de mortalidade. Além disso, a ventilação mecânica, que é frequentemente utilizada nesses pacientes, pode induzir resposta inflamatória sistêmica e consequentemente falência orgânica múltipla. Logo, há uma intensa comunicação entre o pulmão e os outros órgãos, inclusive o cérebro. Nesse contexto, diversos pacientes que sobrevivem ao quadro de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo apresentam deterioração cognitiva na alta hospitalar. Tal disfunção neurológica pode ser um marcador secundário de dano pulmonar. A interação pulmão-cérebro tem recebido pouca atenção na literatura, mas evidências recentes sugerem que ambos os pulmões e o cérebro podem promover inflamação através de mediadores comuns. Esta revisão objetiva discutir os mecanismos fisiopatológicos que envolvem a interação entre a lesão pulmonar e cerebral, bem como inferir as repercussões de estratégias comumente utilizadas em pacientes criticamente enfermos.

Palavras-chave: Traumatismos encefálicos; Lesão pulmonar aguda; Pneumonia; Respiração artificial.

BRAIN AND LUNG INJURY . WHAT IS THE BRAIN AND LUNG RELATIONSHIP?

ABSTRACT

Cerebral and / or pulmonary injuries are frequent causes of intensive care admissions and are associated with high morbidity and mortality. The brain inflammation resulting from trauma is followed by immunosuppression and has local and systemic effects, and may delay the healing process of the injury itself, as well as impair the lesions in other organs. Infection is the most common complication, and the post-stroke pneumonia implicated in high mortality rates. Furthermore, mechanical ventilation, often necessary in these patients, can induce systemic inflammatory response and multiple organ failure. Therefore, there is a strong correlation between lung and other organs, including brain. In this context, many patients who survive from Acute Respiratory Distress Syndrome have cognitive impairment such neurological dysfunction may be a secondary marker of lung damage. The lung-brain interaction has received little attention in the literature, but recent evidence suggests that both lungs and brain may induce inflammation through common mediators. This review aims to discuss the pathophysiological mechanisms involved in the interaction between lung and brain injury, as well as to infer the impact of strategies currently used in critically ill patients.

Keywords: Brain Injuries; Acute Lung Injury; Pneumonia; Respiration artificial.

INTRODUÇÃO

Diversos estudos relataram que a resposta inflamatória local do sistema nervoso central (SNC) pode promover alterações imunológicas e inflamatórias sistêmicas.⁽¹⁾ Isso foi

observado em série de casos, incluindo o trauma cerebral,⁽²⁾ aneurisma subaracnóide,⁽³⁾ status epilépticos,⁽⁴⁾ morte cerebral⁽⁵⁾ e acidente vascular encefálico (AVE).⁽⁶⁾ Apesar de o comprometimento inflamatório sistêmico ser considerável, os mecanismos biológicos necessitam ser melhor elucidados.

A incidência do acidente vascular encefálico (AVE) isquêmico focal ou global é elevada na população mundial, com graves consequências não só para o sistema nervoso, mas também para o sistema imunológico. A inflamação cerebral decorrente do AVE é seguida por imunossupressão, o que pode retardar o processo de reparo da própria lesão, assim como prejudicar as lesões em outros órgãos.⁽⁷⁾

Sabe-se que as infecções são a principal causa de morte em pacientes que sofreram AVE. A grande maioria dos pacientes que sobrevivem ao AVE apresentam complicações, sendo a infecção a mais frequente (23% a 65%)⁽⁸⁾ e a principal causa de morte em AVE após o primeiro dia.^(8, 9) Em resumo, a lesão ao SNC é um fator de risco responsável por aumentar a suscetibilidade à infecção.

PNEUMONIA ASSOCIADA AO ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO

O termo “pneumonia associada ao AVE” (PAA) foi usado pela primeira vez por Hilker.⁽¹⁰⁾ A PAA pode ser descrita como precoce quando ocorre nas primeiras 72 h após a admissão hospitalar, sendo classificada em aguda (quando a pneumonia surge em até um mês após o AVE) e crônica (quando ocorre depois de um mês do AVE).⁽¹¹⁾ O critério clínico de pneumonia requer a presença de infiltrado pulmonar ou consolidação nova ou persistente em pelo menos uma, ou em duas radiografias de tórax em caso de doença pulmonar subjacente, combinado com um ou mais sinais clínicos: febre, leucopenia ou leucocitose, e alteração do *status* mental em pacientes com mais de 70 anos.

Tradicionalmente, acredita-se que a PAA seja secundária a broncoaspiração (teoria da broncoaspiração).^(11, 12) A broncoaspiração, o nível de consciência prejudicado e disfagia são fatores de risco importantes para o desenvolvimento da PAA em diferentes estudos clínicos.^(10, 12, 13) Diversos pacientes com AVE apresentam mecanismos de deglutição prejudicados, o que provoca a aspiração do conteúdo oral durante o sono e que pode estar relacionado, teoricamente, a transmissão inadequada de dopamina.⁽¹¹⁾ Evidências experimentais desse fenômeno foram encontradas em cobaias, ao bloquearem receptores D1 de dopamina, resultando em inibição do reflexo de deglutição e redução da substância P aos órgãos

distais.⁽¹⁴⁾ Baixos níveis da substância P na secreção traqueal foram observados em pacientes idosos que apresentaram pneumonia por broncoaspiração.⁽¹⁵⁾ Por outro lado, aumento dos níveis séricos da substância P em estudos clínicos após o tratamento com inibidor da enzima conversora de angiotensina foi associado à redução da broncoaspiração. Isto sugere um papel adicional dos baixos níveis da substância P na broncoaspiração.⁽¹⁶⁾ Entretanto, a alta incidência de pneumonia em pacientes que sofreram AVE, quando comparados a outros com apenas disfagia ou nível de consciência alterado,^(17, 18) sugere que há outro mecanismo envolvido na patogênese da PAA, induzindo alguma alteração imunológica,⁽⁷⁾ conhecida como “Imunossupressão pós-AVE”.

Uma vez que a broncoaspiração apresenta papel importante na patogênese da PAA, espera-se que os patógenos mais comuns encontrados nas cavidades oral e nasal sejam os agentes etiológicos mais comuns.⁽¹¹⁾ Sabe-se que a flora oral dos pacientes que sofreram AVE é rapidamente alterada e bactérias gram-negativas são colonizadas na cavidade oral desses pacientes, mais frequentemente do que em pessoas normais.⁽¹⁹⁾ Diante disso, as bactérias gram-negativas, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* são as mais encontradas nesses pacientes.^(10, 18-20)

IMUNOSSUPRESSÃO INDUZIDA PELO ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO

Desde 1974, já se comentava da imunossupressão seguida do AVE isquêmico (AVEi).⁽²¹⁾ Posteriormente, diversos avanços foram alcançados elucidando seus mecanismos fisiopatológicos específicos. A imunossupressão seguida do AVE é resultado da ativação de três grandes sistemas: sistema simpático, parassimpático e o eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal.⁽²²⁻²⁴⁾ Em 2003, Prass⁽²⁵⁾ mostraram evidências experimentais da imunossupressão sistêmica mediada pelo sistema neuroendócrino após modelo experimental de isquemia cerebral. Esse trabalho mostrou que o AVE induziu a perda de apoptose dos linfócitos, mudança da produção de citocinas de Th1 para Th2, bacteremia espontânea e pneumonia. Eles também observaram que o bloqueio da atividade simpática preveniu a infecção bacteriana, o uso de propranolol (β bloqueador) e reduziu a mortalidade após o infarto. Posteriormente, em 2006, o mesmo grupo demonstrou que a inoculação nasal de 200 unidades formadoras de colônia (UFC) de *Streptococcus pneumoniae* foi suficiente para causar pneumonia em modelo murino de isquemia cerebral, enquanto que 200.000 UFC foram necessárias para causar o mesmo grau de lesão em camundongos previamente hígidos.⁽²⁶⁾

Atualmente, existem diversas evidências clínicas e experimentais que demonstram a linfopenia e mudança imunológica de células Th1 para Th2, como resultado da ativação simpática após o AVEi.⁽²⁷⁾ Diante disso, a ativação simpática seguida do AVEi parece ter papel importante na imunossupressão induzida pelo AVE.⁽²²⁾

Apesar do fenômeno da imunossupressão induzida pelo AVE ter sido evidenciado em modelos experimentais, ainda não se sabe quais os mecanismos que estimulam o sistema nervoso simpático e o eixo hipotalâmico-pituitário após a isquemia cerebral. Diversas evidências clínicas e experimentais indicam que as citocinas pró-inflamatórias produzidas pelo tecido nervoso lesado podem diretamente proporcionar a ativação do SNS e do eixo hipotalâmico-pituitário. Neste contexto, o aumento dos níveis de citocinas, tais como interleucina (IL)-1 β , fator de necrose tumoral (TNF)- α e IL-6, tem sido encontrados após o AVE no parênquima cerebral e no fluido cérebro-espinhal.⁽²⁸⁾ Além disso, o AVE pode provocar dano direto as estruturas do SNA simpático envolvidos na neuroimunomodulação. Diversas causas de respostas inespecíficas ao estresse, a sinalização neurogênica específica à lesão do SNC e inflamação local do SNC, devem ser considerados como estimuladores da imunossupressão sistêmica.

Evidências sugerem que o sistema parassimpático e o eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal estão relacionados a anormalidades seguidas do AVEi.^(29, 30) A ativação do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal resulta na secreção de glicocorticoides pela glândula adrenal. Os glicocorticoides têm perfil anti-inflamatório endógeno e podem provocar a apoptose de linfócitos T.⁽³¹⁾ Entretanto, níveis altos e baixos de cortisol são clinicamente associados com maior mortalidade após AVE⁽²⁹⁾ e seu papel na modulação inflamatória após AVEi necessita ser elucidado.

O sistema nervoso autônomo também pode ser considerado como parte da resposta neuro-imune.⁽³²⁾ A inflamação sistêmica é, em parte, controlada pelo nervo vago (via colinérgica anti-inflamatória) e, durante uma fase crítica, tal controle pode ser influenciado pela lesão cerebral aguda e sedação.^(30, 33) Neste contexto, um estudo demonstrou uma via de comunicação importante entre o sistema nervoso e o pulmão, no qual ratos submetidos à vagotomia apresentaram uma exacerbação do processo inflamatório da lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica e, sua estimulação reduziu a mesma.⁽³⁴⁾ O sistema neuroendócrino e seus centros autônomos são sincronizados através do núcleo paraventricular do hipotálamo.⁽⁷⁾ Assim, esses sistemas funcionam mutualmente para induzir a alteração imunológica após o AVE.⁽²²⁻²⁴⁾ A exata via de sinalização para essa resposta ainda é

desconhecida, mas pode abrir um novo campo de estratégias terapêuticas no contexto clínico do paciente crítico submetido à ventilação mecânica.

INTERAÇÃO HUMORAL ENTRE CÉREBRO E PULMÃO

O pulmão e o cérebro representam um conjunto integrado fisiológico e dividem alguns mediadores bioquímicos idênticos, que podem ser liberados na circulação sanguínea e detectados a distância através da interação com receptores específicos.⁽³⁵⁾ Esses efeitos são mediados através de uma complexa rede de sinalização envolvendo vias neurais, inflamatórias, imunológicas e neuroendócrinas. No pulmão, a ativação local e recrutamento das células de defesa causam extravasamento dos leucócitos circulantes,⁽³⁶⁾ contribuindo para a liberação de quimiocinas e moléculas de adesão, promovendo remodelamento tecidual inadequado.⁽³⁷⁾ Nesse contexto, Skrabal⁽³⁷⁾ observaram aumento dos níveis de TNF- α , IL-1 β e IL-6 no tecido pulmonar (proteína e RNAm) e no plasma (proteína) de porcos com morte cerebral.

A microglia cerebral e os astrócitos participam ativamente na liberação de mediadores inflamatórios durante a lesão cerebral aguda. Neste cenário, o aumento da permeabilidade da barreira hemato-encefálica permite a passagem de mediadores do cérebro para a periferia, promovendo gradiente transcranial, que pode acarretar disfunção múltipla de órgãos.⁽³⁸⁾ Experimentalmente, a lesão cerebral induzida por hemorragia aumenta a expressão intracelular de moléculas de adesão e fator tecidual no cérebro e pulmão e, os pulmões apresentaram recrutamento progressivo de neutrófilos com destruição das estruturas alveolares.⁽³⁹⁾ Ademais, a lesão cerebral traumática em ratos, danifica progressivamente as membranas intracelulares dos pneumócitos tipo II e, persistentemente, aumenta a peroxidação lipídica no pulmão.⁽⁴⁰⁾ A defesa imune das vias aéreas também pode estar alterada na fase mais precoce da lesão cerebral. Interessantemente, o dano ultraestrutural precoce ao epitélio traqueobrônquico, com progressão ao longo do tempo, foi descrito em modelo de lesão cerebral por trauma em ratos.⁽⁴⁰⁾ Esses achados podem sugerir que as alterações precoces dos mecanismos de defesa das vias aéreas são parcialmente responsáveis pela alta incidência de pneumonia associada à ventilação em pacientes com lesão cerebral.⁽⁴¹⁾

O endotélio da barreira hemato-encefálica e o endotélio da barreira alvéolo-capilar transmitem sinais do sangue para o cérebro ou para as células epiteliais pulmonares. Interessantemente, ambas as barreiras tornam-se mais permeáveis em alguns estados

patológicos, facilitando a comunicação humoral entre o cérebro e os pulmões.⁽⁴²⁾ Níveis circulantes da proteína S-100B e enolase neurônio-específica (NSE) são considerados marcadores de dano cerebral.⁽⁴³⁾ Em modelo experimental de lesão pulmonar aguda em porcos, mostrou-se que o aumento da expressão de S100-B se correlacionou com o dano cerebral e com o aumento da permeabilidade da barreira hemato-encefálica.⁽⁴⁴⁾ Tanto S-100B quanto NSE podem ser marcadores importantes de injúria cerebral e alterações da barreira hemato-encefálica em pacientes com lesão pulmonar aguda.⁽⁴⁵⁾ As metaloproteinases (MMP)-2 e 9 estão envolvidas na disfunção da barreira hemato-encefálica em modelo experimental de sepse,⁽⁴⁶⁾ mas ainda não se sabe se também estão envolvidas em modelos experimentais de pneumonia e AVE isquêmico.

VENTILAÇÃO MECÂNICA EM PACIENTES COM LESÃO CEREBRAL E/OU PULMONAR

Pacientes com lesão cerebral, que cursam com rebaixamento do nível de consciência, assim como aqueles que desenvolvem pneumonia, são fortes candidatos ao uso da ventilação mecânica para a manutenção da troca gasosa e redução do trabalho muscular. Entretanto, o manejo inadequado da ventilação mecânica destes pacientes pode alterar a função de órgãos à distância, incluindo o pulmão e o cérebro.⁽⁴⁷⁾ Logo, faz-se mister o maior controle das variáveis ventilatórias com o intuito de proteger o cérebro, mesmo quando o mesmo não é o primeiro órgão lesado.

A complexa interação entre o pulmão e o cérebro, faz com que o uso da ventilação protetora com volume corrente baixo associado ao uso de uma PEEP alta, possam estar associados a uma melhora da oxigenação e uma ventilação mais homogênea do pulmão, evitando o estresse em cisalhamento.⁽⁴⁸⁾ No cérebro, a ventilação com baixos volumes corrente e PEEP alta minimizou alterações morfofuncionais e inflamatórias em modelo experimental de dano cerebral.⁽⁴⁹⁾ Por outro lado, essa estratégia pode causar hipercapnia afetando negativamente a pressão intracraniana, através de uma vasodilatação cerebral em pacientes com grave lesão cerebral traumática. Ademais, o aumento da pressão intracraniana, associado a uma baixa oxigenação, pode promover uma hipóxia do tecido cerebral. Assim, o uso da estratégia com baixo volume corrente pode resultar em deterioração progressiva da evolução neurológica. A presença ou não de hipercapnia moderada pode ser prejudicial ao cérebro e, a manutenção da normocapnia ou hipocapnia moderada através do aumento do

volume corrente ou da frequência respiratória (ou ambos) com baixos níveis de PEEP, com o objetivo de proteger o cérebro, pode induzir a lesão pulmonar associada a ventilação mecânica.⁽⁵⁰⁾

PONTOS-CHAVE

- As infecções são a principal causa de morte em pacientes que sofreram AVE, e dentre elas, a pneumonia associada ao AVE tem a maior incidência.
- O desenvolvimento de lesão pulmonar aguda está associada a piora neurológica em pacientes pós lesão traumática cerebral e pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo podem apresentar deterioração cognitiva após alta hospitalar.
- O endotélio da barreira hemato-encefálica e o da barreira alvéolo-capilar tornam-se mais permeáveis em alguns estados patológicos, facilitando a comunicação humoral entre o cérebro e pulmão, que dividem mediadores bioquímicos idênticos, que podem ser liberados na circulação sanguínea e detectados a distância através da interação com receptores específicos.
- O manejo inadequado da ventilação mecânica, comumente necessária em pacientes com lesão cerebral, pode alterar a função de diversos órgãos, incluindo o cérebro e a disfunção neurológica pode ser um marcador secundário de dano pulmonar.

REFERÊNCIAS

1. Avlonitis VS, Fisher AJ, Kirby JA, Dark JH. Pulmonary transplantation: the role of brain death in donor lung injury. *Transplantation*. 2003;75(12):1928-33.
2. Holland MC, Mackersie RC, Morabito D, Campbell AR, Kivett VA, Patel R, et al. The development of acute lung injury is associated with worse neurologic outcome in patients with severe traumatic brain injury. *The Journal of trauma*. 2003;55(1):106-11.
3. Kahn JM, Caldwell EC, Deem S, Newell DW, Heckbert SR, Rubenfeld GD. Acute lung injury in patients with subarachnoid hemorrhage: incidence, risk factors, and outcome. *Critical care medicine*. 2006;34(1):196-202.
4. Johnston SC, Darragh TM, Simon RP. Postictal pulmonary edema requires pulmonary vascular pressure increases. *Epilepsia*. 1996;37(5):428-32.

5. Avlonitis VS, Wigfield CH, Kirby JA, Dark JH. The hemodynamic mechanisms of lung injury and systemic inflammatory response following brain death in the transplant donor. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2005;5(4 Pt 1):684-93.
6. Dirnagl U. Inflammation in stroke: the good, the bad, and the unknown. Ernst Schering Research Foundation workshop. 2004(47):87-99.
7. Chamorro A, Urra X, Planas AM. Infection after acute ischemic stroke: a manifestation of brain-induced immunodepression. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2007;38(3):1097-103.
8. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):e28-e292.
9. Koennecke HC, Belz W, Berfelde D, Endres M, Fitzek S, Hamilton F, et al. Factors influencing in-hospital mortality and morbidity in patients treated on a stroke unit. *Neurology*. 2011;77(10):965-72.
10. Hilker R, Poetter C, Findeisen N, Sobesky J, Jacobs A, Neveling M, et al. Nosocomial pneumonia after acute stroke: implications for neurological intensive care medicine. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2003;34(4):975-81.
11. Teramoto S. Novel preventive and therapeutic strategy for post-stroke pneumonia. *Expert review of neurotherapeutics*. 2009;9(8):1187-200.
12. Lim SH, Lieu PK, Phua SY, Seshadri R, Venketasubramanian N, Lee SH, et al. Accuracy of bedside clinical methods compared with fiberoptic endoscopic examination of swallowing (FEES) in determining the risk of aspiration in acute stroke patients. *Dysphagia*. 2001;16(1):1-6.
13. Lakshminarayan K, Tsai AW, Tong X, Vazquez G, Peacock JM, George MG, et al. Utility of dysphagia screening results in predicting poststroke pneumonia. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2010;41(12):2849-54.
14. Jia YX, Sekizawa K, Ohru T, Nakayama K, Sasaki H. Dopamine D1 receptor antagonist inhibits swallowing reflex in guinea pigs. *The American journal of physiology*. 1998;274(1 Pt 2):R76-80.
15. Nakagawa T, Ohru T, Sekizawa K, Sasaki H. Sputum substance P in aspiration pneumonia. *Lancet*. 1995;345(8962):1447.
16. Arai T, Yoshimi N, Fujiwara H, Sekizawa K. Serum substance P concentrations and silent aspiration in elderly patients with stroke. *Neurology*. 2003;61(11):1625-6.
17. Chastre J, Fagon JY. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(7):867-903.

18. Upadya A, Thorevska N, Sena KN, Manthous C, Amoateng-Adjepong Y. Predictors and consequences of pneumonia in critically ill patients with stroke. *Journal of critical care*. 2004;19(1):16-22.
19. Millns B, Gosney M, Jack CI, Martin MV, Wright AE. Acute stroke predisposes to oral gram-negative bacilli -- a cause of aspiration pneumonia? *Gerontology*. 2003;49(3):173-6.
20. Walter U, Knoblich R, Steinhagen V, Donat M, Benecke R, Kloth A. Predictors of pneumonia in acute stroke patients admitted to a neurological intensive care unit. *J Neurol*. 2007;254(10):1323-9.
21. Howard RJ, Simmons RL. Acquired immunologic deficiencies after trauma and surgical procedures. *Surgery, gynecology & obstetrics*. 1974;139(5):771-82.
22. Chamorro A, Meisel A, Planas AM, Urra X, van de Beek D, Veltkamp R. The immunology of acute stroke. *Nature reviews Neurology*. 2012;8(7):401-10.
23. Dirnagl U, Klehmet J, Braun JS, Harms H, Meisel C, Ziemssen T, et al. Stroke-induced immunodepression: experimental evidence and clinical relevance. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2007;38(2 Suppl):770-3.
24. Meisel C, Schwab JM, Prass K, Meisel A, Dirnagl U. Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome. *Nature reviews Neuroscience*. 2005;6(10):775-86.
25. Prass K, Meisel C, Hoflich C, Braun J, Halle E, Wolf T, et al. Stroke-induced immunodeficiency promotes spontaneous bacterial infections and is mediated by sympathetic activation reversal by poststroke T helper cell type 1-like immunostimulation. *J Exp Med*. 2003;198(5):725-36.
26. Prass K, Braun JS, Dirnagl U, Meisel C, Meisel A. Stroke propagates bacterial aspiration to pneumonia in a model of cerebral ischemia. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2006;37(10):2607-12.
27. Haeusler KG, Schmidt WU, Fohring F, Meisel C, Helms T, Jungehulsing GJ, et al. Cellular immunodepression preceding infectious complications after acute ischemic stroke in humans. *Cerebrovascular diseases*. 2008;25(1-2):50-8.
28. Turnbull AV, Rivier CL. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. *Physiological reviews*. 1999;79(1):1-71.
29. Marklund N, Peltonen M, Nilsson TK, Olsson T. Low and high circulating cortisol levels predict mortality and cognitive dysfunction early after stroke. *Journal of internal medicine*. 2004;256(1):15-21.
30. Bernik TR, Friedman SG, Ochani M, DiRaimo R, Ulloa L, Yang H, et al. Pharmacological stimulation of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Exp Med*. 2002;195(6):781-8.
31. Tuosto L, Cundari E, Gilardini Montani MS, Piccolella E. Analysis of susceptibility of mature human T lymphocytes to dexamethasone-induced apoptosis. *Eur J Immunol*. 1994;24(5):1061-5.

32. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature*. 2002;420(6917):853-9.
33. Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *The Journal of clinical investigation*. 2007;117(2):289-96.
34. dos Santos CC, Shan Y, Akram A, Slutsky AS, Haitzma JJ. Neuroimmune regulation of ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(4):471-82.
35. Masek K, Slansky J, Petrovicky P, Hadden JW. Neuroendocrine immune interactions in health and disease. *International immunopharmacology*. 2003;3(8):1235-46.
36. Kalsotra A, Zhao J, Anak S, Dash PK, Strobel HW. Brain trauma leads to enhanced lung inflammation and injury: evidence for role of P4504Fs in resolution. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2007;27(5):963-74.
37. Skrabal CA, Thompson LO, Potapov EV, Southard RE, Joyce DL, Youker KA, et al. Organ-specific regulation of pro-inflammatory molecules in heart, lung, and kidney following brain death. *The Journal of surgical research*. 2005;123(1):118-25.
38. Habgood MD, Bye N, Dziegielewska KM, Ek CJ, Lane MA, Potter A, et al. Changes in blood-brain barrier permeability to large and small molecules following traumatic brain injury in mice. *The European journal of neuroscience*. 2007;25(1):231-8.
39. Wu S, Fang CX, Kim J, Ren J. Enhanced pulmonary inflammation following experimental intracerebral hemorrhage. *Experimental neurology*. 2006;200(1):245-9.
40. Yildirim E, Solaroglu I, Okutan O, Ozisik K, Kaptanoglu E, Sargon MF, et al. Ultrastructural changes in tracheobronchial epithelia following experimental traumatic brain injury in rats: protective effect of erythropoietin. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2004;23(12):1423-9.
41. Rincon-Ferrari MD, Flores-Cordero JM, Leal-Noval SR, Murillo-Cabezas F, Cayuelas A, Munoz-Sanchez MA, et al. Impact of ventilator-associated pneumonia in patients with severe head injury. *The Journal of trauma*. 2004;57(6):1234-40.
42. Lou J, Donati YR, Juillard P, Giroud C, Vesin C, Mili N, et al. Platelets play an important role in TNF-induced microvascular endothelial cell pathology. *The American journal of pathology*. 1997;151(5):1397-405.
43. Ingebrigtsen T, Romner B. Biochemical serum markers for brain damage: a short review with emphasis on clinical utility in mild head injury. *Restorative neurology and neuroscience*. 2003;21(3-4):171-6.
44. Fries M, Bickenbach J, Henzler D, Beckers S, Dembinski R, Sellhaus B, et al. S-100 protein and neurohistopathologic changes in a porcine model of acute lung injury. *Anesthesiology*. 2005;102(4):761-7.

45. Nguyen DN, Spapen H, Su F, Schietecatte J, Shi L, Hachimi-Idrissi S, et al. Elevated serum levels of S-100beta protein and neuron-specific enolase are associated with brain injury in patients with severe sepsis and septic shock. *Critical care medicine*. 2006;34(7):1967-74.
46. Dal-Pizzol F, Rojas HA, dos Santos EM, Vuolo F, Constantino L, Feier G, et al. Matrix metalloproteinase-2 and metalloproteinase-9 activities are associated with blood-brain barrier dysfunction in an animal model of severe sepsis. *Molecular neurobiology*. 2013;48(1):62-70.
47. Quilez ME, Fuster G, Villar J, Flores C, Marti-Sistac O, Blanch L, et al. Injurious mechanical ventilation affects neuronal activation in ventilated rats. *Crit Care*. 2011;15(3):R124.
48. Spieth PM, Guldner A, Carvalho AR, Kasper M, Pelosi P, Uhlig S, et al. Open lung approach vs acute respiratory distress syndrome network ventilation in experimental acute lung injury. *British journal of anaesthesia*. 2011;107(3):388-97.
49. Krebs J, Tsagogiorgas C, Pelosi P, Rocco PR, Hottenrott M, Sticht C, et al. Open lung approach with low tidal volume mechanical ventilation attenuates lung injury in rats with massive brain damage. *Crit Care*. 2014;18(2):R59.
50. Pelosi P, Severgnini P, Chiaranda M. An integrated approach to prevent and treat respiratory failure in brain-injured patients. *Current opinion in critical care*. 2005;11(1):37-42.