



ESTUDO EXPERIMENTAL

## Efeitos dose-dependentes da dexmedetomidina na lesão pulmonar induzida pela sepse em ratos

Gülsüm Karabulut<sup>a\*</sup>, Nurdan Bedirli<sup>a</sup>, Nalan Akyürek<sup>b</sup>, Emin Ümit Bağrıaçık<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Department of Anesthesiology and Reanimation, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Turquia

<sup>b</sup> Department of Pathology, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Turquia

<sup>c</sup> Department of Immunology, Faculty of Medicine, Gazi University, Ankara, Turquia

\*Autor correspondente: Gülsüm Karabulut ([karabulutgulsum@hotmail.com](mailto:karabulutgulsum@hotmail.com))

### Resumo

**Introdução:** Sepse é uma das principais causas de óbito em unidades de terapia intensiva. A dexmedetomidina é um agente sedativo com propriedades anti-inflamatórias. Este estudo foi proposto para verificar o impacto de duas doses diferentes de dexmedetomidina na lesão pulmonar induzida pela sepse.

**Métodos:** Ratos Wistar machos adultos foram divididos aleatoriamente em quatro grupos: Sham (n = 6), Controle (n = 12), 5DEX (n = 12) e 10DEX (n = 12). Empregamos o modelo experimental de sepse por ligadura e perfuração do ceco (CLP). Os grupos 5DEX e 10DEX receberam durante 1 hora infusão intravenosa de dexmedetomidina nas doses de 5 µg/kg/h e 10 µg/kg/h, respectivamente. Seis horas após a CLP medimos os níveis plasmáticos de fator de necrose tumoral-α (TNF-α), interleucina-1β (IL-1β) e molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1). Vinte e quatro horas após a CLP, coletamos amostras de parênquima pulmonar dos ratos restantes para medir a atividade da mieloperoxidase (MPO) e realizar exame histológico e coloração fluorescente-dUTP mediada por TdT (desoxinucleotidil transferase terminal) para detectar apoptose pulmonar.

**Resultados:** Observamos significativo aumento de liberação plasmática de citocinas, atividade de MPO e apoptose pulmonar no grupo CLP em relação aos grupos placebo e dexmedetomidina (p <0,05). Os valores de TNF-α, ICAM-1 e MPO foram significativamente menores no grupo 10DEX em relação aos grupos 5DEX e controle, enquanto o nível de IL-1β, o escore global de lesão e a contagem de células apoptóticas apresentaram valores significativamente mais baixos nos grupos 10DEX e 5DEX em comparação com o grupo controle (p <0,05).

**Conclusão:** A administração de dexmedetomidina exerceu efeito protetor contra a lesão pulmonar induzida por CLP. Dose elevada de dexmedetomidina foi necessária para suprimir a lesão pulmonar mediada por leucócitos e a apoptose do parênquima pulmonar.

**Descritores:** Sepse; Lesão pulmonar; Dexmedetomidina.

## Introdução

Sepse é uma síndrome clínica que bloqueia a resposta do hospedeiro a patógenos infecciosos e apresenta risco de vida ao paciente.<sup>1</sup> Na sepse ocorrem alterações clínicas importantes que incluem instabilidade hemodinâmica, distúrbios da coagulação e falência de múltiplos órgãos. O pulmão é o órgão mais suscetível à sepse. A lesão pulmonar aguda (LPA) e a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) são as principais causas de mortalidade na sepse.<sup>2</sup> A LPA/SDRA é uma condição clínica multifatorial que associada à falência de múltiplos órgãos, contribui para o aumento da mortalidade e morbidade da sepse.<sup>3</sup> As alterações patológicas da lesão pulmonar importantes na sepse incluem a produção excessiva de citocinas inflamatórias, a regulação positiva de moléculas de adesão, infiltração de neutrófilos, perda de integridade vascular e apoptose de células epiteliais alveolares e células endoteliais vasculares pulmonares.<sup>4-6</sup>

A molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) é encontrada nas membranas de leucócitos e células endoteliais e regula a interação entre os leucócitos e o endotélio.<sup>4</sup> Portanto, ICAM-1 desempenha papel relevante na lesão de órgãos mediada por leucócitos e já foi demonstrada como marcador para o diagnóstico precoce de lesão pulmonar.<sup>7,8</sup> A infiltração de neutrófilos no pulmão tem papel importante no desencadeamento da LPA ao liberar proteases neutrófilas, que provocam lesão alveolar.<sup>9</sup> A apoptose das células epiteliais pulmonares pode promover a destruição dos alvéolos e fibrose pulmonar, contribuindo para o desencadeamento e progressão de LPA.<sup>10,11</sup>

A dexmedetomidina é um medicamento agonista  $\alpha_2$  seletivo com propriedades sedativas, ansiolíticas e analgésicas e é comumente administrada para induzir a sedação de pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva.<sup>12</sup> Além disso, foram descritos potenciais efeitos anti-inflamatórios e anti-apoptóticos da dexmedetomidina.<sup>13</sup> Relatos clínicos de pacientes com sepse grave também revelaram que a dexmedetomidina melhora a taxa de sobrevivência através de efeitos anti-inflamatórios.<sup>14</sup> No entanto, não está esclarecido o impacto protetor da dexmedetomidina na lesão pulmonar induzida pela sepse, assim como a dose efetiva para a redução da inflamação e da apoptose alveolar.

O objetivo principal deste estudo foi comparar os efeitos de duas doses de dexmedetomidina na lesão pulmonar induzida pela sepse, e o objetivo secundário foi demonstrar se os efeitos da dexmedetomidina na lesão pulmonar estão relacionados à liberação sistêmica de ICAM-1, acúmulo de neutrófilos, e/ou a apoptose de células epiteliais alveolares. Com base em estudos já realizados, formulamos a hipótese de que a dexmedetomidina poderia atenuar a lesão pulmonar induzida pela sepse.

## Métodos

### Declaração de ética

Os procedimentos experimentais e os cuidados com os animais foram aprovados pelo Comitê Instrucional de Uso e Cuidado de Animais da Gazi University (Aprovação nº GÜET-16.002). Todos os animais foram mantidos de acordo com as recomendações das Diretrizes dos Institutos Nacionais de Saúde para o Cuidado e Uso de Animais de Laboratório.

### Grupos de animais, randomização e desenho experimental

Incluimos neste estudo 42 ratos Wistar adultos saudáveis, machos, livres de patógenos, pesando entre 250 e 300 g (GÜDAM - Laboratory Animals Raising and Experimental Research Center [Centro de Criação e Pesquisa Experimental de Animais em Laboratório]). Todos os animais foram mantidos em recintos com

temperatura entre 21 e 23° C, umidade atmosférica entre 30 e 40%, submetidos a ciclo claro-escuro de 12 horas e acesso *ad libitum* à água e ração para ratos. Empregamos a randomização em blocos com a geração da sequência aleatória realizada com auxílio de computador e preparada com antecedência por um estatístico independente, que não participou diretamente da condução do experimento. Todos os animais tiveram a anestesia induzida e mantida por injeção intramuscular de cloridrato de cetamina 50 mg/kg, xilazina 5 mg/kg e infusão intravenosa de fentanil 2 µg/kg/h. A profundidade da anestesia foi determinada pelo método de resposta ao estímulo doloroso provocado pelo pinçamento do artelho da pata posterior. A hidratação e a infusão de drogas foram realizadas por meio de cateter em veia da cauda. A hidratação foi mantida por infusão de solução isotônica de cloreto de sódio a uma velocidade de 0,5 ml/h. Durante o experimento, os ratos foram mantidos em respiração espontânea e com monitorização da saturação periférica de oxigênio. Os animais foram divididos aleatoriamente em quatro grupos de acordo com a lista gerada por computador: grupo *Sham* (procedimento placebo) (n = 6), grupo Controle (n = 12), grupo 5DEX (n = 12) e grupo 10DEX (n = 12). Existem vários modelos experimentais de sepse murina. Decidimos usar o modelo de ligadura e perfuração do ceco (CLP), pois é polimicrobiano e cria condições semelhantes à sepse e choque séptico observadas em humanos, como a apendicite perfurada, diverticulite ou perfuração do cólon.<sup>15</sup>

A ligadura e perfuração do ceco foi realizada em ratos dos grupos Controle, 5DEX e 10DEX, enquanto no grupo *Sham* a cavidade abdominal foi exposta por uma incisão na linha média, sem que fosse realizada a CLP. Após a CLP e o procedimento *sham*, os animais dos grupos 5DEX e 10DEX receberam durante 1 hora infusões intravenosas de dexmedetomidina na dose de 5 µg/kg/h e 10 µg/kg/h, respectivamente. Os animais nos grupos *Sham* e Controle receberam volumes iguais de solução salina de NaCl a 0,9%. Seis horas após a CLP, 3 ratos do grupo *Sham* e 6 ratos de cada um dos grupos Controle, 5DEX e 10DEX foram anestesiados com combinação de cetamina/xilazina, e amostras de sangue foram coletadas para as medidas do fator de necrose tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) e ICAM-1. Vinte e quatro horas após a CLP, os ratos remanescentes de cada grupo foram sacrificados por injeção intravenosa de 200 mg/kg de pentobarbital e amostras de parênquima pulmonar foram coletadas para a medida da concentração de mieloperoxidase (MPO), exame histológico e detecção de apoptose, empregando-se o método da coloração fluorescente para marcação da extremidade livre com dUTP-biotina dependente de TdT (TUNEL).

### Procedimento de ligadura e perfuração do ceco

A sepse foi induzida empregando o modelo experimental de ligadura e perfuração do ceco conforme descrito anteriormente.<sup>16</sup> Resumidamente, cetamina e xilazina intraperitoneal foram usadas para manutenção da anestesia e condições de antisepsia foram obedecidas. A laparotomia foi realizada com incisão de 3 cm na linha média para identificar, realizar a ligadura e a perfuração do ceco. A ligadura do ceco foi realizada empregando-se fio de seda 3-0. A seguir o ceco foi perfurado duas vezes com agulha 18G e uma pequena quantidade de fezes foi evacuada através de compressão delicada da alça. Em seguida, o ceco foi reposicionado na cavidade abdominal e a incisão da laparotomia foi fechada. Após o procedimento CLP, os animais foram devolvidos às suas gaiolas individuais com fornecimento *ad libitum* de ração e água. Os ratos do grupo *Sham* foram submetidos a todos os procedimentos cirúrgicos, exceto a ligadura e perfuração do ceco.

### Medidas de citocina e ICAM-1

As amostras de sangue foram centrifugadas e o plasma separado e armazenado a  $-80^{\circ}\text{C}$ . Os níveis plasmáticos de TNF- $\alpha$  e IL-1B foram medidos em duplicata por um kit de análise imunoenzimática (ELISA) (Elabscience Biotechnology Co., Ltd.) seguindo-se a orientação do fabricante. Os resultados foram expressos em picogramas por mililitro (pg/ml). Os níveis plasmáticos de ICAM-1 foram determinados em duplicata com o kit *Quantikine* ICAM-1 ELISA (Elabscience Biotechnology Co., Ltd.), de acordo com as instruções do fabricante. Os níveis séricos de citocinas foram expressos em pg/ml de plasma analisado.

#### Ensaio de atividade de MPO do parênquima pulmonar

Amostras de parênquima pulmonar foram homogeneizadas por sonicação em tampão de fosfato de potássio contendo 0,5% de brometo de hexadeciltrimetilamônio. Após centrifugação, o sobrenadante foi diluído em solução reagente contendo dicloridrato de *o*-dianisidina de  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Para determinar a atividade de MPO foi medida a taxa de variação da densidade óptica (OD) a 460 nm, durante 1 minuto. Os níveis de MPO foram expressos como unidades de MPO por grama de proteína.

#### Histologia

Os pulmões foram fixados em uma mistura de glutaraldeído a 2% e paraformaldeído a 2% em solução tampão cacodilato de sódio 0,1 M (pH 7,4), desidratados com álcool em concentrações crescentes e a seguir incluídos em parafina a  $52^{\circ}\text{C}$ . Os cortes foram preparados e corados com hematoxilina e eosina (HE) para avaliação histológica. Um patologista cego para os grupos do estudo classificou cada lâmina quanto à lesão pulmonar. Foram avaliadas a presença de congestão capilar alveolar, hemorragia, infiltração ou agregação de neutrófilos na parede vascular e espessura da parede alveolar. Cada item foi graduado de acordo com o seguinte escore: 0 = dano mínimo; 1 = dano leve; 2 = dano moderado; 3 = dano grave; e 4 = dano máximo.<sup>17</sup>

#### Apoptose *in situ* no tecido pulmonar

A detecção do DNA fragmentado *in situ* no parênquima pulmonar foi determinada pelo método TUNEL para a marcação com dUTP fluorescente mediada por desoxinucleotidil transferase terminal (TdT). O método TUNEL, que é empregado na detecção de apoptose *in situ*, foi realizado de acordo com as instruções do fabricante do kit *ApopTag Peroxidase* (S7110, Chemicon International, Inc., Temecula, CA, EUA). A 3,3-diaminobenzidina, substrato da enzima peroxidase, foi usada para visualizar células apoptóticas. O corante verde de metilo (0,5%) foi usado para a coloração nuclear. As células TUNEL-positivas foram visualizadas sob microscópio óptico (Olympus, Bx51, Japão). As médias foram calculadas após a contagem das células TUNEL-positivas em 5 grandes campos diferentes do pulmão e fora das áreas de formação de folículo linfóide.

#### Análise Estatística

A análise estatística foi realizada usando o programa SPSS (*IBM SPSS Statistics for Windows, version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp; 2016*). A verificação dos dados univariados quanto a distribuição normal foi executada com os testes de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk França. Ao compararmos os dados quantitativos entre mais de dois grupos usando o teste H de Kruskal-Wallis e simulação dos resultados com método Monte Carlo, realizamos a análise *post hoc* empregando o teste de Dunn. As variáveis quantitativas foram expressas nas figuras como mediana (mínimo/máximo). Dado que o escore de lesão pulmonar foi uma variável categórica, a correção de Fisher foi aplicada. Em todas as análises estatísticas,  $p < 0,05$  foi considerado o limite de significância.

## Resultados

### Efeito da dexmedetomidina na liberação plasmática de citocinas e ICAM-1

A Figura 1 apresenta a comparação entre os grupos com relação aos valores plasmáticos de citocina e ICAM-1. Os níveis de TNF- $\alpha$  foram significativamente menores no grupo 10DEX do que nos grupos 5DEX e Controle ( $p < 0,05$ ), enquanto os valores de IL-1B foram significativamente menores nos grupos 10DEX e 5DEX do que no grupo Controle ( $p < 0,05$ ). Os níveis séricos de ICAM-1 foram significativamente mais baixos no grupo 10DEX do que nos grupos 5DEX e Controle ( $p < 0,05$ ).

### Efeito da dexmedetomidina na infiltração de neutrófilos no tecido pulmonar

A Figura 2 apresenta os efeitos da dexmedetomidina em doses baixa e elevada na formação de MPO no parênquima do pulmão. No grupo Controle a atividade da MPO nos pulmões aumentou significativamente 24 horas após a CLP em comparação com os grupos *Sham* e de estudo. A atividade da MPO era significativamente menor nas amostras de parênquima pulmonar obtidas de animais no grupo 10DEX em comparação com os grupos 5DEX e Controle ( $p < 0,05$ ).

### Efeito da dexmedetomidina na histopatologia pulmonar e apoptose

A Tabela 1 apresenta os resultados da coloração HE e do método TUNEL nas amostras de parênquima pulmonar. O escore total de lesão pulmonar foi menor nos grupos 5DEX e 10DEX em relação ao grupo Controle ( $p < 0,05$ ). Além disso, a contagem de células apoptóticas foi menor nos grupos 10DEX e 5DEX do que no grupo Controle ( $p < 0,05$ ). No grupo *Sham* a coloração HE mostrou estrutura alveolar normal, sem congestão, hemorragia ou infiltração. Os tecidos pulmonares do grupo Controle mostraram espessamento da parede alveolar e intensa agregação de neutrófilos. Nos grupos em que dexmedetomidina foi administrada, a congestão capilar alveolar, a espessura da parede alveolar e a agregação de neutrófilos foram atenuadas em comparação com o grupo Controle. As Figuras 3 e 4 apresentam imagens representativas de diferentes categorias de lesão e de células apoptóticas observadas 24 horas após CLP em cada grupo do experimento.

Durante o experimento, em nenhum dos animais foi necessário o uso de drogas vasopressoras ou observou-se diminuição na saturação periférica de oxigênio.

## Discussão

No presente estudo, investigamos os efeitos de doses baixa e elevada de dexmedetomidina na lesão pulmonar induzida pela sepse. Nossos achados revelaram que o uso de doses elevadas de dexmedetomidina promoveu proteção pulmonar contra a lesão induzida por CLP, conforme demonstrado por redução de ICAM-1, MPO e contagem de células apoptóticas. A dexmedetomidina em baixa dose foi eficaz na supressão da resposta sistêmica das citocinas, mas não melhorou a adesão de leucócitos, a infiltração de neutrófilos ou a apoptose no tecido pulmonar.

A lesão pulmonar é uma complicação grave da sepse e é associada a altas taxas de mortalidade.<sup>2</sup> Dentre os processos patológicos associados à lesão pulmonar podemos enumerar a lesão da barreira alvéolo-capilar, estresse oxidativo, estimulação da cascata inflamatória, aumento da resposta de citocinas, regulação positiva (*upregulation*) de moléculas de adesão, infiltração de neutrófilos e apoptose do epitélio alveolar e

células endoteliais.<sup>3,18,19</sup>

Os pacientes com sepse geralmente necessitam de sedação para manutenção da ventilação mecânica eficaz, que garanta a adesão do paciente a esta terapia e reduza a ansiedade. A dexmedetomidina é um agonista do receptor  $\alpha_2$ -adrenérgico potente e altamente seletivo, sendo preferida para sedação em unidades de terapia intensiva devido aos seus efeitos analgésicos e sedativos, não associados à depressão respiratória. Foi descrito que a dexmedetomidina tem efeitos anti-inflamatórios e anti-apoptóticos além dos efeitos sedativos, ansiolíticos, poupadores de analgésicos e simpáticos.<sup>20</sup> Liu Z et al<sup>21</sup> mostraram que a administração intraperitoneal de dexmedetomidina inibiu a resposta inflamatória no parênquima pulmonar de camundongos com sepse, e o efeito foi parcialmente mediado pela via colinérgica anti-inflamatória.

Vários estudos têm descrito os efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores da dexmedetomidina, entretanto as doses que eficazmente proporcionaram esses efeitos não foram claramente definidas. Ma Y et al<sup>22</sup> estudaram os efeitos da infusão de doses baixas, médias e elevadas de dexmedetomidina na imunomodulação e mortalidade. Os resultados desses autores revelaram que a dexmedetomidina começou a apresentar efeitos imunomoduladores após 5 horas, e que, 24 horas após CLP, a infusão de dexmedetomidina melhorou os índices de mortalidade de forma dose-dependente. Os resultados daquele estudo mostraram que a infusão de dexmedetomidina em doses médias e elevadas suprimiram a liberação de citocinas sistêmicas e diminuíram a taxa de mortalidade, enquanto doses médias de dexmedetomidina mantiveram de forma mais eficaz a regulação imunológica, conforme foi constatado pelos níveis de HLA-DR. No entanto, Ma Y et al não estudaram os efeitos da dexmedetomidina nas funções de órgãos específicos. No presente estudo, avaliamos os efeitos de duas doses diferentes de dexmedetomidina na lesão pulmonar induzida na sepse usando o modelo experimental CLP em ratos. Nossos resultados mostraram que doses elevadas de dexmedetomidina foram necessárias para o controle eficaz da inflamação sistêmica e da infiltração de neutrófilos no parênquima pulmonar.

Estudos experimentais revelaram que níveis elevados de citocinas séricas e ICAM-1 estão associados a lesões endoteliais. Além disso, dados clínicos mostraram que os sobreviventes da sepse apresentavam níveis menos elevados de citocinas e ICAM-1 do que os não sobreviventes.<sup>23</sup>

Jing W et al<sup>24</sup> mostraram que a liberação de mediadores da cascata inflamatória, como TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$  e ICAM-1, desempenha papel essencial na lesão do parênquima pulmonar. A IL-1 $\beta$  é um modulador importante na fase aguda da inflamação e sabe-se que ela participa no reparo do epitélio alveolar.<sup>25</sup> O TNF- $\alpha$  ativa as células epiteliais brônquicas humanas e facilita a produção de outros mediadores inflamatórios.<sup>26</sup> Além disso, essas citocinas pró-inflamatórias estão envolvidas no recrutamento de neutrófilos e na promoção da atividade de MPO.<sup>27</sup> ICAM-1 estimula a cascata inflamatória e contribui para a migração dos neutrófilos, causando acúmulo e ativação dessas células no parênquima pulmonar, o que resulta em LPA.<sup>4</sup> No presente estudo, 6 horas após CLP, o uso de dose elevada de dexmedetomidina diminuiu a atividade do TNF- $\alpha$  e ICAM-1. O acúmulo de neutrófilos pulmonares é um marcador relevante de inflamação e lesão tecidual e está relacionado ao desencadeamento de LPA.<sup>28</sup> A atividade de MPO pulmonar foi descrita como um marcador confiável da infiltração pulmonar de neutrófilos.<sup>29</sup> Consequentemente, determinamos a atividade de MPO no parênquima pulmonar de ratos sépticos tratados com diferentes doses de dexmedetomidina 24 horas após o início da sepse. Nossos resultados revelaram que a dexmedetomidina forneceu proteção dose-dependente contra o acúmulo de neutrófilos no tecido pulmonar induzido pela sepse, conforme demonstrado pela diminuição nos níveis de MPO. Mas neste experimento, não investigamos o mecanismo de base

desse efeito, sendo necessários estudos complementares para seu esclarecimento.

O início da cascata inflamatória sistêmica e a infiltração de neutrófilos no parênquima pulmonar podem promover apoptose, resultando em comprometimento da função pulmonar e aumento da mortalidade durante a sepse. A apoptose alveolar compromete a função da barreira epitelial, deflagrando a LPA.<sup>30</sup> No presente estudo, a presença de células apoptóticas foi analisada para determinar os efeitos da dexmedetomidina na lesão pulmonar. Nossos resultados mostraram que tanto a dose baixa como a elevada de dexmedetomidina foram eficazes no controle da apoptose pulmonar induzida pela sepse.

Existem algumas limitações para o nosso estudo. Primeiro, o tamanho da amostra foi relativamente pequeno. Em segundo lugar, a realização de monitoramento invasivo contínuo e a comparação de parâmetros hemodinâmicos poderiam ter fortalecido o estudo, uma vez que o diagnóstico de sepse é feito clinicamente, e os pacientes com sepse são geralmente tratados em unidades de terapia intensiva com uso de monitorização invasiva. Por último, um estudo de sobrevivência poderia ter sido incluído. Portanto, são indispensáveis a realização de estudos complementares, com amostras maiores, incluindo parâmetros clínicos e análise de sobrevida, e os achados devem ser apoiados por estudos clínicos randomizados.

## Conclusão

Este estudo revelou que a infusão de dexmedetomidina em doses elevadas suprimiu efetivamente a lesão pulmonar mediada por leucócitos e a apoptose do tecido pulmonar.

## Apoio financeiro

Este estudo recebeu apoio da Coordenação de Projetos de Pesquisa Científica da Gazi University (Número do Projeto: 01/2016-04).

## Conflitos de interesse

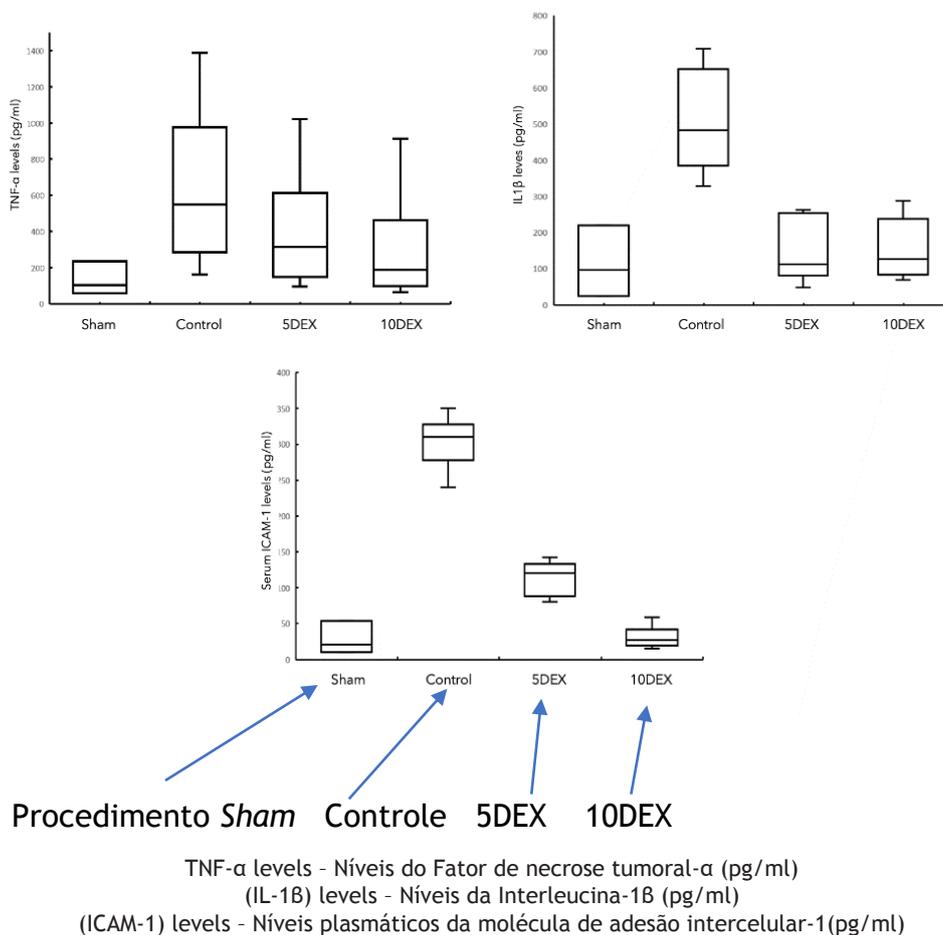
Os autores declaram ausência de conflitos de interesse.

## Referências

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315:801-10. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>;
2. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med*. 2005;353:1685-93. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050333>;
3. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342:1334-49. <https://doi.org/10.1056/nejm200005043421806>;
4. Zhang XD, Hou JF, Qin XJ, Li WL, Chen HL, Liu R, et al. Pentoxifylline inhibits intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and lung injury in experimental phosgene-exposure rats. *Inhal Toxicol*. 2010;22:889-95. <https://doi.org/10.3109/08958378.2010.493900>;
5. Gong Y, Lan H, Yu Z, Wang M, Wang S, Chen Y, et al. Blockage of glycolysis by targeting PFKFB3 alleviates sepsis-related acute lung injury via suppressing inflammation and apoptosis of alveolar epithelial cells. *Biochem Biophys*

- Res Commun. 2017;491:522-9. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.05.173>;
6. Chen Y, Wang L, Kang Q, Zhang X, Yu G, Wan X, et al. Heat Shock Protein A12B Protects Vascular Endothelial Cells Against Sepsis-Induced Acute Lung Injury in Mice. *Cell Physiol Biochem*. 2017;42:156-68. <https://doi.org/10.1159/000477308>;
  7. Hill J, Lindsay T, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. A CD18 antibody prevents lung injury but not hypotension after intestinal ischemia-reperfusion. *J Appl Physiol*. 1993;74:659-64. <https://doi.org/10.1152/jappl.1993.74.2.659>;
  8. Marcus BC, Hynes KL, Gewertz BL. Loss of endothelial barrier function requires neutrophil adhesion. *Surgery*. 1997;122:420-7. [https://doi.org/10.1016/s0039-6060\(97\)90035-0](https://doi.org/10.1016/s0039-6060(97)90035-0);
  9. Abraham E. Neutrophils and acute lung injury. *Crit Care Med*. 2003;31:S195-9. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000057843.47705.E8>;
  10. Ma X, Xu D, Ai Y, Ming G, Zhao S. Fas inhibition attenuates lipopolysaccharide-induced apoptosis and cytokine release of rat type II alveolar epithelial cells. *Mol Biol Rep*. 2010;37:3051-6. <https://doi.org/10.1007/s11033-009-9876-9>;
  11. Chuang CY, Chen TL, Cherng YG, Tai YT, Chen TG, Chen RM. Lipopolysaccharide induces apoptotic insults to human alveolar epithelial A549 cells through reactive oxygen species-mediated activation of an intrinsic mitochondrion-dependent pathway. *Arch Toxicol*. 2011;85:209-18. <https://doi.org/10.1007/s00204-010-0585-x>;
  12. Hsu YW, Cortinez LJ, Robertson KM, Keifer JC, Sum-Ping ST, Moretti EW, et al. Dexmedetomidine pharmacodynamics: part I: crossover comparison of the respiratory effects of dexmedetomidine and remifentanyl in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 2004;101:1066-76. <https://doi.org/10.1097/0000542-200411000-00005>;
  13. Zhang Y, Ran K, Zhang SB, Jiang L, Wang D, Li ZJ. Dexmedetomidine may upregulate the expression of caveolin-1 in lung tissues of rats with sepsis and improve the short-term outcome. *Mol Med Rep*. 2017;15:635-42. <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.6050>;
  14. Pandharipande PP, Sanders RD, Girard TD, McGrane S, Thompson JL, Shintani AK et al. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial. *Crit Care*. 2010;14:R38. <https://doi.org/10.1186/cc8916>;
  15. Poli-de-Figueiredo LF, Garrido AG, Nakagawa N, Sannomiya P. Experimental models of sepsis and their clinical relevance. *Shock*. 2008;30:53-9. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e318181a343>;
  16. Ebong S, Call D, Nemzek J, Bolgos G, Newcomb D, Remick D. Immunopathologic alterations in murine models of sepsis of increasing severity. *Infect Immun*. 1999;67:6603-10;
  17. Torre D, Minoja G, Maraggia D, Chiaranda M, Tambini R, Speranza F, et al. Effect of recombinant IL-1 beta and recombinant gamma interferon on septic acute lung injury in mice. *Chest*. 1994;105:1241-5. <https://doi.org/10.1378/chest.105.4.1241>;
  18. Wu Y, Liu Y, Huang H, Zhu Y, Zhang Y, Lu F, et al. Dexmedetomidine inhibits inflammatory reaction in lung tissues of septic rats by suppressing TLR4/NF-kappaB pathway. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:562154. <https://doi.org/10.1155/2013/562154>;
  19. Ma C, Zhu L, Wang J, He H, Chang X, Gao J, et al. Anti-inflammatory effects of water extract of *Taraxacum mongolicum* hand.-Mazz on lipopolysaccharide-induced inflammation in acute lung injury by suppressing PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *J Ethnopharmacol*. 2015;168:349-55. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.03.068>;
  20. Wang X, Zhao B, Li X. Dexmedetomidine attenuates isoflurane-induced cognitive impairment through antioxidant, anti-inflammatory and anti-apoptosis in aging rat. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8:17281-8;
  21. Liu Z, Wang Y, Wang Y, Ning Q, Zhang Y, Gong C, et al. Dexmedetomidine attenuates inflammatory reaction in the lung tissues of septic mice by activating cholinergic anti-inflammatory pathway. *Int Immunopharmacol*. 2016;35:210-6. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2016.04.003>;
  22. Ma Y, Yu XY, Wang Y. Dose-related effects of dexmedetomidine on immunomodulation and mortality to septic shock in rats. *World J Emerg Med*. 2018;9:56-63. <https://doi.org/10.5847/wjem.j.1920-8642.2018.01.009>;
  23. Hein OV, Misterek K, Tessmann JP, van Dossow V, Krimphove M, Spies C. Time course of endothelial damage in septic shock: prediction of outcome. *Crit Care*. 2005;9:R323. <https://doi.org/10.1186/cc3532>;
  24. Jing W, Chunhua M, Shumin W. Effects of acteoside on lipopolysaccharide-induced inflammation in acute lung injury via regulation of NF-kappaB pathway in vivo and in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2015;285:128-35. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2015.04.004>;
  25. Chen T, Mou Y, Tan J, Wei L, Qiao Y, Wei T, et al. The protective effect of CDDO-Me on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *Int Immunopharmacol*. 2015;25:55-64. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.01.011>;
  26. Chen T, Wang R, Jiang W, Wang H, Xu A, Lu G, et al. Protective Effect of Astragaloside IV Against Paraquat-Induced Lung Injury in Mice by Suppressing Rho Signaling. *Inflammation*. 2016;39:483-92. <https://doi.org/10.1007/s10753-015-0272-4>;
  27. Huang X, Liu Y, Lu Y, Ma C. Anti-inflammatory effects of eugenol on lipopolysaccharide-induced inflammatory reaction in acute lung injury via regulating inflammation and redox status. *Int Immunopharmacol*. 2015;26:265-71. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.03.026>;
  28. Zhou X, Dai Q, Huang X. Neutrophils in acute lung injury. *Front Biosci*. 2012;17:2278-83. <https://doi.org/10.2741/4051>;
  29. McCabe AJ, Dowhy M, Holm BA, Glick PL. Myeloperoxidase activity as a lung injury marker in the lamb model of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg*. 2001;36:334-7. <https://doi.org/10.1053/jpsu.2001.20709>;
  30. Bardales RH, Xie SS, Schaefer RF, Hsu SM. Apoptosis is a major pathway responsible for the resolution of type II pneumocytes in acute lung injury. *Am J Pathol*. 1996;149:845-52;

**Figura 1.** Concentrações de soro TNF- $\alpha$ , soro IL-1 $\beta$  e soro ICAM-1 em ratos seis horas após procedimentos CLP (ligadura e perfuração do ceco) e *sham*. Cada barra representa a Mediana (mínima/máxima). 5DEX, 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  dexmedetomidina + CLP; 10DEX, 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  dexmedetomidina + CLP; Controle, salina + CLP



**Figura 2.** Níveis de MPO em tecido pulmonar de ratos 24 horas após procedimentos CLP e *sham*. Cada barra representa a Mediana (mínima/máxima). 5DEX, 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  dexmedetomidina + CLP; 10DEX, 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$  dexmedetomidina + CLP; Controle, salina + CLP

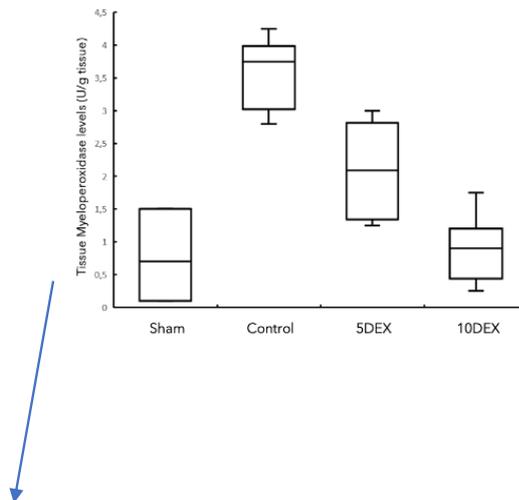


Tabela 1. Escores de lesão e alterações apoptóticas observadas no parênquima pulmonar de ratos 24 horas após o procedimento CLP (ligadura e perfuração do ceco) e do procedimento placebo (*Sham*)

Grupos	Apoptose (média ± DP)	Escore da Lesão Pulmonar (média ± DP)
<i>Sham</i> (n=3)	0,03 ± 0,001 <sup>B</sup>	1,33 ± 0,002 <sup>B</sup>
Controle (n=6)	6,40 ± 0,55	9,60 ± 0,89
5DEX (n=6)	4,17 ± 3,06 <sup>α</sup>	4,33 ± 1,21 <sup>α</sup>
10DEX (n=6)	2,13 ± 1,97 <sup>α</sup>	3,67 ± 1,63 <sup>α</sup>

Valores expressos como média ± desvio padrão; 5DEX, infusão de 5 µg/kg/h de dexmedetomidina + CLP; 10DEX, infusão de 10 µg/kg/hr de dexmedetomidina + CLP; Controle, NaCl 0.9% + CLP; α *p* <0,05 comparado com o grupo Controle; B *p* <0,05 comparado com grupos Controle, 5DEX, 10DEX.