

ALTERAÇÕES CLÍNICAS DESENCADEADAS PELO LIPOPOLISSACARÍDEO

RUTIELE SILVEIRA¹; ROSANA KLAUS²; URIEL SECCO LONDERO²;
ANDRESSA STEIN MAFFI²; ANTÔNIO AMARAL BARBOSA²; CÁSSIO CASSAL
BRAUNER³

¹Universidade Federal de Pelotas – silveirarutiele@gmail.com

²Núcleo de Pesquisa, Ensino e Extensão em Pecuária (NUPEEC), UFPel

³Universidade Federal de Pelotas – cassiocb@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

Os lipopolissacarídeos (LPS) são endotoxinas encontradas na parede celular de bactérias gram-negativas que são liberadas após sua lise ou multiplicação (ANDERSEN, 2003). Possuem uma porção hidrofílica, chamado de polissacarídeo O, e uma porção hidrofóbica, o lipídeo A, sendo esta última porção a responsável pela toxicidade da molécula (QUINN et al., 2005).

Segundo SCHAUMBERGER e REISINGER (2014), constantemente os ruminantes estão em contato com endotoxinas através da alimentação, ar e meio ambiente, mesmo em animais saudáveis, elas estão presentes no rúmen, trato intestinal e fezes. Quando há deficiências energéticas ou desequilíbrios alimentares (em quadros de acidose ruminal, por exemplo), a parede do rúmen ou intestino torna-se mais permeável, o que permite que essa molécula seja absorvida pela corrente sanguínea (SCHAUMBERGER; REISINGER, 2014). Além disso, enfermidades como mastite, metrite e endometrite, podem ser causadas por bactérias gram-negativas que liberam a endotoxina na corrente sanguínea, promovendo a liberação de citocinas pró-inflamatórias (MCGAVIN & ZACHARY, 2009).

Os efeitos do LPS dependem da concentração desta substância no organismo, quando em concentrações elevadas pode ser capaz de induzir uma reação inespecífica, como a febre, aumento de frequência cardíaca, respiratória, redução da ingestão de matéria seca, produção de leite (WALDRON et al., 2003) podendo levar ao choque séptico e morte do animal (SIQUEIRA & SCHMIDT, 2003). Baseado no anteriormente exposto, o objetivo deste trabalho foi avaliar as possíveis alterações clínicas desencadeadas por baixas doses de LPS.

2. METODOLOGIA

Todos os procedimentos realizados neste experimento foram aprovados pelo Comitê de Ética e Experimentação Animal da Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, RS, Brazil (Protocolo 9364).

Foram utilizadas 16 novilhas de corte (raça europeia), saudáveis, em torno de 14 meses de idade, manejadas em sistema confinado. Os animais foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos. O grupo LPS (n=8) recebeu 2 aplicações de 2 mL de solução salina (0,9% de NaCl) contendo 0,5 µg/kg de peso corporal de LPS (Sigma Aldrich®) via intravenosa, com intervalo de 24 horas. O grupo controle (n=8) recebeu 2 aplicações de 2 mL de solução salina (0,9% de NaCl) com o mesmo intervalo. A primeira aplicação de LPS foi considerada como hora 0 e os animais foram avaliados quanto a frequência cardíaca (FC), frequência respiratória (FR) e temperatura retal nas 0, 4, 8, 24, 32 e 48 horas, sendo que o segundo desafio foi às 24 horas. Os dados foram analisados no Programa

estatístico NCSS 2005, sendo avaliados através da análise ANOVA de medidas repetidas. Foram considerados significativos valores de $P < 0,05$.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Avaliando a FC, pode-se observar que o grupo LPS apresentou FC aumentada durante todo o período quando comparado com o grupo Controle (Figura 1), sendo que os valores fisiológicos encontram-se entre 60 btm/min a 80 btm/min (FEITOSA, 2008). Esse efeito pode ser devido à capacidade do LPS em estimular a produção de óxido nítrico (CERQUEIRA; YOSHIDA, 2002). Óxido nítrico por sua vez promove vasodilatação e produção de citocinas como interleucina-1 (IL-1) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) que estimulam a degranulação de plaquetas e aderência de leucócitos ao endotélio (BEYAERT e FIERS, 1998), sendo capazes de promover a hipotensão, onde há aumento da permeabilidade vascular o que torna o sangue mais viscoso e concentrado e diminui a perfusão tecidual (GERROS et al., 1995). Como resposta compensatória, há a ativação do sistema nervoso simpático, liberação hormonal de renina-angiotensina-aldosterona e do hormônio antidiurético, além da redução da pressão hidrostática nos capilares sanguíneos. Devido a esses mecanismos, há um aumento da retenção de líquidos e vasoconstrição periférica, resultando na elevação do volume circulatório, débito cardíaco e perfusão tecidual (BISTNER et al., 2002), explicando, assim o aumento da FC.

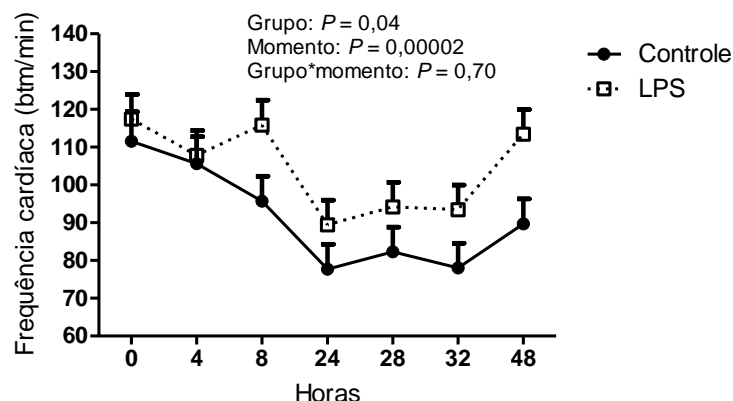


Figura 1 – Frequência cardíaca de novilhas desafiadas ou não com LPS às 0 e 24 horas.

Ao analisar a FR, não houve diferença entre grupos, ocorrendo um aumento progressivo ao longo do tempo, valores fisiológicos estão na faixa de 10 mr/min a 30 mr/min (FEITOSA, 2008), sendo que o dia 3 foi diferente do dia 1 e dia 2, 0 e 4 horas (Figura 2). Sabendo que o LPS altera a distribuição do fluxo sanguíneo, era esperado que houvesse um desequilíbrio entre a demanda tecidual e a oferta de oxigênio, ocasionando um quadro onde há tecidos com elevado fluxo sanguíneo, mas insuficiente para atender às necessidades metabólicas (SIQUEIRA & SCHMIDT, 2003). Apesar de não ter havido diferença entre os grupos (possivelmente por uma baixa dose de endotoxina), tanto o grupo controle quanto o grupo LPS apresentaram FR acima do fisiológico, é provável que essa taquipneia seja explicada devido ao manejo diário, como eram animais de corte, não estavam acostumados com essa constante manipulação, sendo assim, um fator estressante. Já é relatado que animais em situação de estresse liberam glicocorticóides, os

quais possuem ação anti-inflamatória e imunossupressora, além de liberarem catecolaminas, as quais promovem maior circulação sanguínea (BREAZILE, 1987), esse mesmo efeito ocorre com a presença de endotoxina, levando a alteração do fluxo sanguíneo e como mecanismo compensatório, ocorre a aceleração do ritmo respiratório.

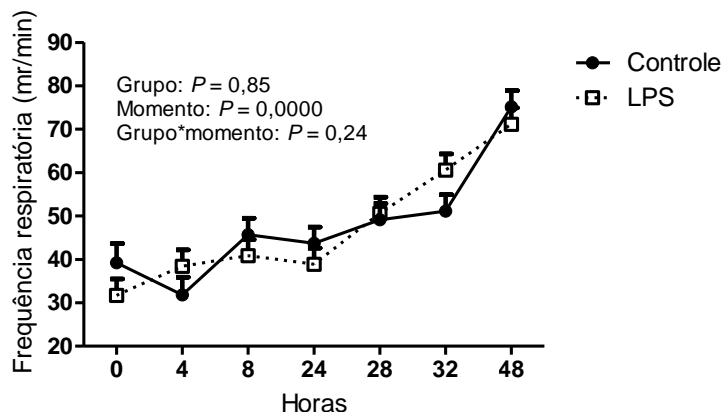


Figura 2 – Frequência respiratória de novilhas desafiadas ou não com LPS às 0 e 24 horas.

Avaliando a temperatura corporal no Figura 3, é possível perceber que ocorreu um aumento ($P < 0,05$) de temperatura 4 horas após o desafio no grupo LPS, valores fisiológicos situam-se entre $37^{\circ},8\text{C}$ a $39,2^{\circ}\text{C}$ (FEITOSA, 2008). Segundo QUINN et al (2005), baixas concentrações de LPS induzem febre devido à liberação de pirógenos endógenos, como interleucina-1 e fator de necrose tumoral dos leucócitos. Essas citocinas pró-inflamatórias proporcionam a liberação de prostaglandinas as quais agem no centro termorregulador hipotalâmico alterando o limiar da termorregulação para uma temperatura mais alta, promovendo, assim, mecanismos de aumento de temperatura do corpo acima dos níveis homeostáticos (CRUZ-MACHADO, 2010). Conforme ANDERSEN (2003), acredita-se que a resposta de hipertermia inicial tenha um tempo de latência de aproximadamente uma hora, se houver um segundo pico, ele aparecerá aproximadamente quatro horas após a aplicação do LPS.

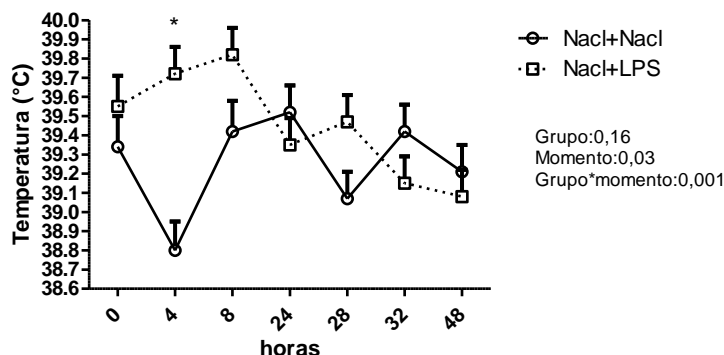


Figura 3 – Temperatura corporal de novilhas desafiadas ou não com LPS às 0 e 24 horas.

4. CONCLUSÕES

Baixas doses de LPS intravenoso são capazes de alterar a temperatura corporal e frequência cardíaca, provavelmente por promover a liberação de citocinas pró-inflamatórias as quais agem tanto no termostato hipotalâmico, como também alteram o fluxo sanguíneo.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDERSEN, P. H. **Bovine Endotoxicosis – some aspects relevant to production diseases. A review.** Acta Veterinaria Scandinavica, Kobenhavn, n. 98, sup., p. 141-155, 2003.

BEYAERT, R.; FIERIS, W. Tumor necrosis factor and lymphotoxin. In: MIRE-SLUIJS, A., THORPE, R. (Eds). **Citokines.** California: Academic, 1998. p.335-360.

BISTNER, S. I., FORD, R. B., & RAFFE, M. R. **Manual de Procedimentos Veterinários & Tratamento Emergencial**, 7 ed., p. 950, São Paulo: Editora ROCA, 2002.

BREAZILE JE. Physiologic basis and consequences of distress in animals. **Journal of the American Veterinary Medical Association.** Schaumburg, v. 191, n. 10, p.1212–1215. Nov. 15. 1987.

CERQUEIRA, N.F; YOSHIDA, W.B. **Óxido nítrico: revisão.** Acta Cir. Bras. São Paulo, v. 17, n. 6, p. 417-423, 2002.

FEITOSA, F.L.F. **Semiologia Veterinária: a arte do diagnóstico.** 2. ed. São Paulo: Roca, 2008. 754p.

CRUZ-MACHADO, S.S. **Lipopolissacarídeo (lps): ativador e regulador da transcrição gênica via fator de transcrição nfkb**, 2010.

GERROS TC, SEMRAD SD, PROCTOR RA. Alterations in clinical, hematological and metabolic variables in bovine neonatal endotoxemia. **Canadian Journal of Veterinary Research.** 1995;59(1):34-39.

GRIEL LC, ZARKOWER A, EBERHART RJ. Clinical and clinico-pathological effects of Escherichia coli endotoxin in mature cattle. **Canadian Journal of Comparative Medicine.** 1975;39(1):1-6.

McGavin M.D. & Zachary J.F. (Eds) **Bases da Patologia em Veterinária.** 4ª ed. Mosby Elsevier, 2009. Rio de Janeiro. P. 89-125.

QUINN, P.J.; MARKEY, B.K; CARTER, M.E.; DONNELLY, W.J.; LEONARD, F.C. (Ed.). **Microbiologia veterinária e doenças infecciosas.** Porto Alegre: Artmed, 2005. p.52-53.

SCHAUMBERGER, Simone; REISINGER, Nicole. Endotoxins in cows An underestimated risk? **Science & Solutions.** Áustria, 09 junho 2014. Vol. 45, Issue 09. p. 2-5.

SIQUEIRA, B. G., & SCHMIDT, A. Choque circulatório: definição, classificação, diagnóstico e tratamento. In: SIMPÓSIO: URGÊNCIAS E EMERGÊNCIAS CARDIOLÓGICAS. Ribeirão Preto: **Revista da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e do Hospital das Clínicas da FMRP**, v. 36, n. 2/4, p. 145-150, 2003.

TRENTINI, M. C. **Choque.** Botucatu-SP, 2011. 20 f. Trabalho de Conclusão de Curso – Faculdade de Medicina Veterinária Zootecnia – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP.

WALDRON, M. R.; NONNECKE, B. J.; NISHIDA, T.; HORST, R. L.; OVERTON, T. R. Effect of lipopolysaccharide on macromineral and vitamin D in dairy cows. **Journal of Dairy Science**, Champaign, v. 86, n. 1, p. 3440-3346, 2003.