Ciência Animal Brasileira
Brazilian Animal Science

DOI: 10.1590/1809-6891v27e-83718P

e-ISSN 1809-6891
Medicina veterinária | Artigo científico

Efeitos da inflamação induzida por LPS sobre o leucograma e os parâmetros bioquímicos em novilhas de corte confinadas

[Effects of LPS-induced inflammation on leukogram and biochemical parameters in feedlot beef heifers]

Andressa Stein Maffi[1], Joao Alveiro Alvarado Rincón[2], Antônio Amaral Barbosa[1], Rutiele Silveira*[1], Eliza Rossi Komninou[1], Francisco Augusto Burkert Del Pino[1], Viviane Rohrig Rabassa[1], Cássio Cassal Brauner[1], Marcio Nunes Corrêa[1]

1 Universidade Federal de Pelotas (UFPEL), Pelotas, Brasil
2 Universidad de La Salle (UNISALLE), Yopal, Colombia
*autor correspondente: silveirarutiele@gmail.com

Recebido: 19 de agosto de 2025. Aceito: 29 de maio de 2026. Publicado: 09 de julho de 2026.
Editor: Luiz Augusto B. Brito

Resumo: Bovinos de corte em sistemas de confinamento podem desenvolver doenças associadas à liberação de endotoxinas como, por exemplo, o lipopolissacarídeo (LPS). No entanto, poucos estudos avaliaram a endotoxemia aguda experimental em novilhas de corte. Este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos da inflamação induzida por LPS sobre os parâmetros bioquímicos e do leucograma em novilhas de corte confinadas. Dezesseis novilhas de corte foram distribuídas aleatoriamente em dois grupos: o grupo LPS (n = 8), que recebeu duas doses intravenosas de 0,5 µg/kg de peso corporal de LPS de *Escherichia coli* (O111:B4), administradas com um intervalo de 24 horas entre as injeções, e o grupo controle (CTR, n = 8), que recebeu duas doses intravenosas de solução salina. A temperatura corporal foi medida utilizando termômetros digitais intravaginais por 8 horas após a primeira e 12 horas após a segunda injeção. Amostras de sangue foram coletadas em 0, 4, 8, 24, 28, 32 e 72 horas em relação ao primeiro desafio, para análise hematológica e avaliação do metabolismo energético e lipídico, perfil proteico, enzimas hepáticas, minerais e marcadores inflamatórios. Os dados foram analisados utilizando um modelo de medidas repetidas, incluindo grupo, tempo e a interação grupo x tempo, considerando significância quando P < 0,05. A administração de LPS induziu aumento na temperatura corporal, leucocitose, caracterizada por neutrofilia e monocitose, e redução da paraoxonase-1 (PON1). Esses achados demonstram que a endotoxemia aguda experimental induz alterações predominantemente associadas à resposta inflamatória aguda em novilhas de corte confinadas.

Palavras-chave: fase de resposta aguda; endotoxemia; imunometabolimo; leucocitose; PON1.

Abstract: Beef cattle in feedlot systems may develop diseases associated with endotoxin release, such as lipopolysaccharide (LPS). However, few studies have evaluated experimental acute endotoxemia in beef heifers. Therefore, this study aimed to evaluate the effects of LPS-induced inflammation on biochemical and leukogram parameters in feedlot beef heifers. Sixteen beef heifers were randomly assigned to two groups: the LPS group (n = 8), which received two intravenous doses of 0.5 µg/kg BW *Escherichia coli* LPS (O111:B4) administered with a 24-hour interval between injections, and the control group (CTR, n = 8), which received two intravenous doses of saline solution. Body temperature was measured using intravaginal digital thermometers for 8 hours after the first and 12 hours after the second injection. Blood samples were collected at 0, 4, 8, 24, 28, 32, and 72 hours in relation to the first challenge, for hematological analysis and evaluation of energy and lipid metabolism, protein

Copyright ©. Este é um artigo em acesso aberto distribuído nos termos da Creative Commons Attribution License que permite o uso irrestrito, a distribuição e reprodução em qualquer meio desde que o artigo original seja devidamente citado.

profile, hepatic enzymes, minerals, and inflammatory markers. Data were analyzed using a repeated measures model including group, time, and group x time interaction, with significance declared at P ≤ 0.05. LPS administration induced an increase in body temperature, a leukocytosis characterized by neutrophilia and monocytosis and a decrease in paraoxonase-1 (PON1). These findings demonstrate that experimental, acute endotoxemia induces alterations predominantly associated with the acute inflammatory response in feedlot beef heifers.

Keywords: acute phase response; endotoxemia; immunometabolism; leukocytosis; PON1.

1. Introdução

Os sistemas de confinamento animal tornaram-se um método popular para aumentar a eficiência e a produção na pecuária. No entanto, esses sistemas intensivos, comumente utilizados na produção de carne bovina e leite, dependem de dietas ricas em concentrados. Apesar dessas dietas serem uma estratégia para aumentar o desempenho, quando há um manejo alimentar inadequado ou adaptação insuficiente, muitas vezes levam a uma redução do pH do rúmen, causando acidose [1, 2], rumenite e morte de bactérias gram-negativas, o que aumenta as concentrações de lipopolissacarídeos (LPS) no trato gastrointestinal [3, 4].

O LPS gastrointestinal é a principal fonte de absorção de endotoxinas na corrente sanguínea [5]. Essa absorção ocorre quando as junções celulares e os transportadores da mucosa intestinal são comprometidos, como durante a transcitose mediada por transportadores lipídicos [6]. Além disso, o LPS pode ser absorvido através da parede ruminal quando o epitélio ruminal está danificado, uma ocorrência comum na acidose ruminal [1, 7]. Além da acidose ruminal, doenças infecciosas como mastite, metrite, endometrite e pneumonia são outras fontes comuns de LPS, uma vez que as bactérias gram-negativas são a principal causa dessas doenças [8-10].

Independentemente da origem, o LPS é transportado para o sistema portal hepático. Quando os níveis sanguíneos de LPS excedem a capacidade de desintoxicação do fígado, a endotoxina pode entrar na circulação periférica [11]. Células imunes, como os leucócitos, reconhecem o LPS por meio do receptor toll-like 4 (TLR4) e desencadeiam a resposta imune, liberando citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-6 (IL-6), a interleucina-8 (IL-8), a interleucina-1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) [12-14]. Essas citocinas diminuem a produção de proteínas negativas da fase aguda, como a paraoxonase-1 (PON1) [15], causando pirexia e alterando os processos metabólicos dependendo da fonte de LPS [13, 16, 17]. Essas alterações metabólicas incluem resistência periférica à insulina [17, 18], aumento dos níveis de glucagon [13], e catabolismo do músculo esquelético e do tecido adiposo [17-19]. A PON1 é uma enzima associada à proteção contra o estresse oxidativo, e a redução da atividade da PON1 pode indicar condições inflamatórias ou patológicas. No entanto, os estudos que avaliam a PON1 em bovinos ainda são limitados, particularmente em bovinos de corte [15].

Além de alterar o metabolismo sistêmico e a síntese de proteínas da fase aguda, a inflamação induzida pelo LPS também promove a reprogramação metabólica nas células imunes. Durante a resposta imunológica, as células imunológicas mudam seu metabolismo energético da fosforilação oxidativa para a glicólise anaeróbica, um fenômeno conhecido como efeito de Warburg [20]. Essa mudança metabólica fornece rapidamente ATP e intermediários metabólicos necessários para a biossíntese de proteínas inflamatórias. Consequentemente, nutrientes e energia são redirecionados para o sistema imunológico [16, 21], reduzindo a energia disponível para a produção de carne e leite e afetando negativamente o desempenho dos animais.

É amplamente reconhecido que a resposta inflamatória está associada à liberação de compostos anorexígenos, que reduzem o consumo de ração por meio de várias vias [22]. Consequentemente, a inflamação pode prejudicar o desempenho dos animais ao reduzir o ganho

de peso e a eficiência alimentar, bem como ao aumentar o tempo necessário para atingir o peso de abate, afetando negativamente a produtividade do sistema de produção. Embora alguns estudos tenham avaliado os efeitos da inflamação em bovinos de corte, a maioria concentrou-se no desempenho produtivo, particularmente no ganho de peso, enquanto poucos investigaram os efeitos da inflamação sobre biomarcadores de inflamação e estresse oxidativo. Além disso, embora a maioria dos estudos que avaliam a inflamação induzida por LPS tenha sido realizada em modelos com roedores, as respostas metabólicas e inflamatórias podem diferir em ruminantes. Portanto, este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos da inflamação induzida por LPS sobre parâmetros bioquímicos e do leucograma em bovinos de corte em confinamento. Nossa hipótese é que a inflamação induzida por LPS alteraria os parâmetros do leucograma, promovendo leucocitose e reduzindo a atividade da PON1 em bovinos de corte em confinamento.

2. Material e métodos

2.1 Design experimental

O experimento foi aprovado pelo Comitê de Ética e Experimentação Animal da Universidade Federal de Pelotas (n.º 9364-2018). O estudo foi realizado em uma fazenda comercial em São Lourenço do Sul, RS, Brasil. Dezesseis novilhas de corte mestiças (Angus x Hereford) saudáveis, com idade média de 14 meses, peso corporal em torno de 330 ± 16,9 kg, e alojadas em um confinamento.

Os animais foram selecionados 14 dias antes do início do período experimental, quando foram designados aos grupos experimentais e puderam se adaptar à dieta e ao manejo. As novilhas foram alimentadas duas vezes ao dia (7h e 19h) com uma ração total misturada (TMR) composta por silagem de milho, milho moído e suplemento mineral, com uma proporção de forragem:concentrado de 60:40. No entanto, o consumo de ração não foi medido. Os animais tiveram acesso ilimitado a água fresca. A composição química da dieta é apresentada na Tabela 1.

Tabela 1. Composição química da dieta de novilhas de corte, submetidas ou não a um teste de exposição ao LPS.

Composição química	Materia seca (%)
FDA[1]	25,74
FDN[2]	44,70
Lignina	4,40
Proteina bruta	10,26
Proteina degradada	9,57
Extrato etereo	5,35
Cinzas	3,82
Cálcio	0,22
Fósforo	0,27

[1]Fibra em detergente acido; [2] Fibra em detergente neutro.

As novilhas foram divididas aleatoriamente em dois grupos homogêneos: o grupo LPS (LPS, n = 8) foi submetido a duas doses intravenosas (IV) de 0,5 µg/kg de peso corporal de LPS de *Escherichia coli* (O111:B4, Sigma Aldrich®, Saint Louis, EUA) diluídas em 2 mL de solução salina, com um intervalo de 24 horas entre as administrações; enquanto o grupo controle (CTR, n = 8) recebeu duas doses IV de 2 mL de solução salina no mesmo intervalo. As doses de 0,5 µg/kg de PC foram escolhidas com base em um estudo anterior [13], que demonstrou que tal concentração pode induzir uma resposta inflamatória. A solução de LPS foi preparada antes da administração e mantida sob refrigeração até o momento do uso. Devido ao baixo volume de administração (2 mL), os tratamentos foram administrados por via intravenosa por punção venosa jugular direta, utilizando uma seringa. Após a administração, os animais foram monitorados clinicamente.

2.2 Coleta de sangue, análises bioquímicas e leucograma

As amostras de sangue foram coletadas por punção venosa coccígea utilizando um sistema Vacutainer (Vacutainer®, Becton Dickinson, Plymouth, Reino Unido). As amostras foram coletadas 0 (antes da administração), 4, 8, 24, 28, 32 e 72 horas após a primeira administração. Como a segunda administração ocorreu 24 horas após a primeira, os momentos de coleta às 28, 32 e 72 horas corresponderam a 4, 8 e 48 horas após a segunda administração, respectivamente. Foram utilizados tubos contendo ativador de coagulação para a coleta de soro, tubos contendo fluoreto de sódio para a coleta de plasma e tubos contendo EDTA para análises hematológicas. As amostras coletadas nos tubos com ativador de coagulação e fluoreto de sódio foram centrifugadas, divididas em alíquotas em microtubos e armazenadas a -20 °C até a realização de análises posteriores.

Foram utilizadas alíquotas de plasma para determinar as concentrações de glicose e lactato. Também foram analisadas as concentrações séricas de proteína total, ureia, albumina, colesterol, lipoproteína de alta densidade (HDL), fósforo, cálcio, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e fosfatase alcalina (ALP). Todas as análises foram realizadas utilizando kits comerciais (Labtest Diagnóstica®, Belo Horizonte, BR) e determinadas em um analisador bioquímico automático (Labmax Plenno, Labtest Diagnóstica®, Belo Horizonte, BR). Essas análises foram realizadas de acordo com as especificações do fabricante; os coeficientes de variação (CV) intra-ensaio variaram de 1,5 a 5,2 %, enquanto os CV inter-ensaio variaram de 2,3 a 8,7 %, dependendo do metabólito. A concentração sérica de globulina foi calculada subtraindo-se a albumina das concentrações de proteína total, e a relação albumina:globulina foi subsequentemente determinada, conforme descrito por Kaneko et al. [23].

A atividade da PON1 foi determinada de acordo com o protocolo descrito por Browne et al. [24], e foi realizada utilizando um espectrofotômetro (Femto 200 plus®, São Paulo, BR). Os coeficientes de variação intra-ensaio e interensaio para a análise da PON1 foram inferiores a 5 % e 10 %, respectivamente.

O leucograma foi analisado no equipamento automático BC2800 VET (Mindray, Shenzhen, CHN). O diferencial leucocitário foi determinado por meio de esfregaços de sangue corados com Panótipo Rápido (Laborclin, Pinhais, BR) e contados ao microscópio óptico [25].

2.3 Avaliação da temperatura corporal

A temperatura corporal foi registrada continuamente por meio de termômetros digitais intravaginais (iButton®, Thermochron, Whitewater, EUA), a partir do momento da primeira injeção (hora 0). As temperaturas foram registradas automaticamente a cada 30 minutos. No primeiro dia, a coleta de dados continuou por até 8 horas após a injeção. No segundo dia, as temperaturas foram registradas por até 12 horas após a injeção, até a estabilização da temperatura corporal. Além do monitoramento da temperatura, os animais foram avaliados clinicamente em cada momento de amostragem quanto à frequência cardíaca, frequência respiratória, motilidade ruminal e indicadores comportamentais de desconforto ou doença sistêmica.

2.4 Análise estatística

Os dados foram analisados por meio de ANOVA de medidas repetidas em um delineamento randomizado, considerando os grupos (LPS e CTR), o tempo (0, 4, 8, 24, 28, 32 e 72 horas), a interação entre grupo e tempo e os efeitos aleatórios (individuais). Essas análises foram realizadas pelo NCSS 2005 (NCSS. Number Cruncher Statistical Systems. Kaysville, Utah) utilizando o seguinte modelo:

$$Yijkl = \mu + Mj + Tk + MTjk + cl(bi) + eijkl,$$

Onde: Yijkl é a variável contínua dependente; μ é a média geral; Mj é o efeito fixo do grupo

(j = LPS vs. Controle); Tk é o efeito fixo do tempo (0, 4, 8, 24, 28, 32 e 72); MTjk é a interação entre grupo e tempo; cl(bi) é o efeito aleatório individual; e eijkl é o erro residual. A significância estatística foi considerada para P ≤ 0,05, e uma tendência foi considerada quando 0,05 < P ≤ 0,10.

3. Resultados

O desafio com LPS induziu um aumento da temperatura corporal (Figuras 1 e 2). Após a primeira administração, os animais do grupo LPS apresentaram temperatura mais elevada do que os do grupo CTR (P = 0,05). O grupo submetido ao desafio apresentou temperaturas corporais acima da faixa fisiológica (38,5-39,5 °C) após a injeção de LPS. Na segunda administração de LPS (Figura 2), observou-se um aumento agudo da temperatura duas horas após a injeção, retornando à faixa normal nos 60 minutos subsequentes (P < 0,05).

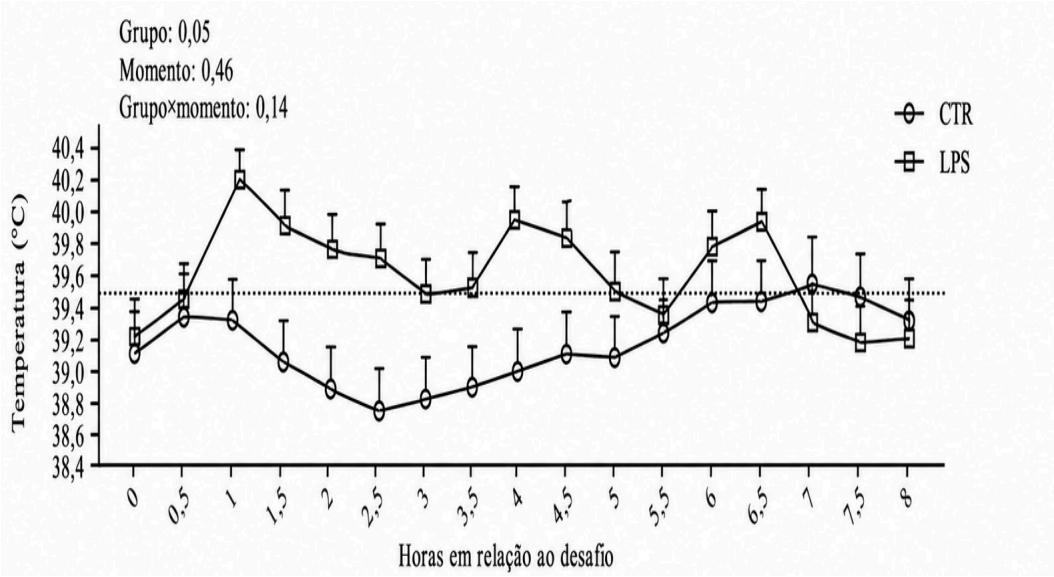

Figura 1. Temperatura corporal de novilhas de corte após a primeira exposição ao lipopolissacarídeo (LPS) (0,5 µg de LPS/kg de peso corporal) ou à solução salina (CTR). A linha pontilhada indica o limite superior fisiológico da temperatura (39,5 °C).

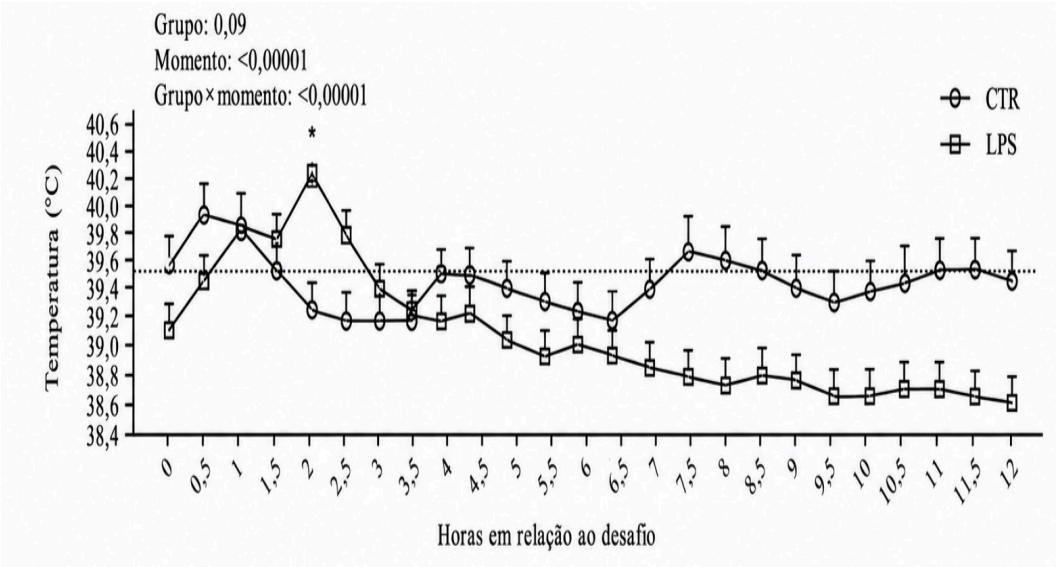

Figura 2. Temperatura corporal de novilhas de corte após o segundo desafio com lipopolissacarídeo (LPS) (0,5 µg de LPS/kg de peso corporal) ou solução salina (CTR). *Diferença estatística entre o grupo controle e o grupo LPS, P ≤ 0,05 na segunda hora. A linha pontilhada indica o limite superior fisiológico da temperatura (39,5 °C).

Em relação ao leucograma, o grupo LPS apresentou uma concentração de leucócitos mais elevada em comparação com o grupo CTR (P = 0,02). Da mesma forma, as contagens de neutrófilos (P < 0,01) e monócitos (P = 0,02) foram mais elevadas no grupo LPS. Não foram observadas diferenças para linfócitos, bastonetes ou eosinófilos entre os grupos (P > 0,05; Tabela 2). Não foram observadas diferenças entre os momentos, e não foi detectada interação entre grupo e momento (P > 0,10).

Tabela 2. Parâmetros leucocitários de novilhas de corte submetidas a desafio com lipopolissacarídeo (LPS) ou solução salina (CTR).

Parâmetro	Grupos				Valor de P		
	CTR		LPS				
	Média	EP	Média	EP	G	M	G*M
Leucócitos totais (x10^3/µL)	9,51	0,21	12,68	0,79	0,02	0,17	0,76
Linfócitos (x10^3/µL)	6,19	0,26	6,15	0,54	0,44	0,70	0,93
Neutrófilos (x10^3/µL)	2,79	0,57	5,17	0,38	<0,01	0,46	0,25
Bastonetes (x10^3/µL)	0,46	0,10	0,41	0,07	0,67	0,87	0,95
Eosinófilos (x10^3/µL)	0,30	0,09	0,32	0,05	0,58	0,68	0,66
Monócitos (x10^3/µL)	0,52	0,10	1,04	0,13	0,02	0,32	0,91

G: grupo; M: momento da coleta; G*M: interação entre grupo e momento; EP: Erro padrão da média.

A Tabela 3 apresenta os resultados dos parâmetros bioquímicos avaliados em ambos os grupos. Observou-se que os animais submetidos ao desafio com LPS apresentaram níveis séricos mais baixos de PON1 em comparação com o grupo CTR (P < 0,01). Além disso, observou-se uma tendência de os animais submetidos ao desafio com LPS apresentarem níveis séricos mais baixos de ureia (P = 0,06) e níveis mais elevados de ALP (P = 0,06). Em relação a outros metabólitos, não foram observadas diferenças estatísticas ou tendências entre os grupos (P > 0,10). Os parâmetros que apresentaram efeito significativo do momento estão apresentados na Tabela Suplementar 1. Não foi observada interação entre grupo e momento (P > 0,10).

Tabela 3. Parâmetros bioquímicos de novilhas de corte submetidas a desafio com lipopolissacarídeo (LPS) ou solução salina (CTR).

Parâmetro	Grupos				Valor de *P*		
	CTR		LPS				
	Média	EP	Média	EP	G	M	G*M
Proteínas totais (g/dL)	6,83	0,08	6,88	0,10	0,72	0,45	0,51
Albumina (g/dL)	2,52	0,06	2,46	0,05	0,44	<0,01	0,22
Globulina (g/dL)	4,31	0,10	4,41	0,09	0,45	<0,01	0,29
Albumina:globulina (g/dL)	0,61	0,02	0,57	0,01	0.19	<0,01	0,11
Ureia (mg/dL)	22,35	0,72	20,39	0,75	0.06	<0,01	0,91
Paraoxonase-1 (U/mL)	99,95	1,82	88,18	3,10	<0.01	0,62	0,49
ALT (U/L)	27,70	1,32	27,05	0,96	0.69	0,01	0,97
AST (U/L)	77,66	4,14	79,00	2,96	0.79	0,36	0,72
ALP (U/L)	103,96	4,39	123,94	10,39	0.06	0,06	0,64
Colesterol (mg/dL)	69,90	3,84	66,68	3,50	0.49	<0,01	0,54
HDL (mg/dL)	50,25	2,39	45,84	1,88	0.15	0,15	0,45
Glicose (mg/dL)	87,46	2,69	86,25	2,79	0.88	<0,01	0,12
Lactato (mmol/L)	0,35	0,03	0,30	0,02	0.18	<0,01	0,51
Fósforo (mg/dL)	6,90	0,22	7,23	0,29	0.28	<0,01	0,11
Cálcio (mg/dL)	9,20	0,12	9,09	0,14	0,45	<0,01	0,76

ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; ALP: fosfatase alcalina; HDL: lipoproteína de alta densidade; G: grupo; M: momento da coleta; G*M: interação entre grupo e momento; EP: Erro padrão da média.

4. Discussão

O grupo submetido ao LPS apresentou uma resposta febril prolongada após a primeira administração e um episódio febril mais curto após a segunda administração. Esse padrão bifásico é consistente com os mecanismos inflamatórios desencadeados pelo LPS, nos quais citocinas como IL-1, IL-6 e TNF-α induzem febre ao atuarem nos centros hipotalâmicos, e com os mecanismos compensatórios mediados pelo eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, que promove a liberação de vasopressina e outros mediadores antipiréticos para modular a temperatura corporal [26-29]. Além disso, a magnitude e a duração da pirexia estão intimamente relacionadas às administrações de LPS [30-32]. A febre é um sinal clínico característico na maioria das doenças infecciosas e representa um mecanismo de defesa conservado evolutivamente, destinado a impedir a replicação de patógenos e a potencializar as respostas imunes do hospedeiro [33, 34].

Além da pirexia, a administração de LPS induziu leucocitose caracterizada por neutrofilia e monocitose, características clássicas da resposta de fase aguda à endotoxemia [35, 36]. Após o reconhecimento do LPS pelo TLR4 nas células apresentadoras de antígenos, inicia-se uma cascata inflamatória, levando à produção de citocinas pró-inflamatórias que estimulam a leucopoiese na medula óssea e a mobilização de neutrófilos e monócitos para a circulação [37-40]. Os neutrófilos atuam como primeira linha de defesa, atacando os patógenos invasores, enquanto os monócitos contribuem para a reparação dos tecidos e a modulação da resposta inflamatória [41-43]. As alterações hematológicas observadas neste estudo refletem uma forte ativação dos mecanismos do sistema imunológico inato, destinados a neutralizar rapidamente as endotoxinas e proteger os tecidos do hospedeiro.

Corroborando a resposta inflamatória sistêmica, observou-se uma diminuição significativa da atividade sérica da PON1 após a administração de LPS. A PON1, uma enzima hepática associada à HDL, protege as membranas celulares e os lipídios circulantes do estresse oxidativo, prevenindo assim a apoptose e preservando a integridade endotelial [44-46]. Durante a inflamação aguda, a síntese hepática de proteínas negativas da fase aguda, como a PON1, é suprimida [47-49]. Como a atividade da PON1 está intimamente ligada ao metabolismo lipídico, reduções na PON1 são frequentemente acompanhadas por diminuições nos níveis de HDL e colesterol total [8,50-52]. No entanto, no presente estudo, não foram observadas diferenças nos metabólitos lipídicos.

Em termos de metabolismo energético, apesar do desafio inflamatório, não se observou efeito significativo nas concentrações de glicose e lactato no sangue, o que é consistente com resultados anteriores [13, 17]. Curiosamente, os níveis de ureia tenderam a diminuir após o desafio com LPS. Embora os mecanismos envolvidos não tenham sido investigados no presente estudo, essa resposta pode estar relacionada à redução do consumo alimentar associada ao comportamento de doença e à febre induzida pela endotoxemia, resultando em menor disponibilidade de nitrogênio para a síntese hepática de ureia. Além disso, a resposta inflamatória pode alterar o metabolismo hepático e prejudicar a atividade do ciclo da ureia, o que também poderia contribuir para a redução das concentrações circulantes de ureia [53].

Quanto à função hepática, não foram detectadas diferenças significativas nas atividades séricas de ALT e AST entre os grupos, sugerindo que os hepatócitos mantiveram sua capacidade de desintoxicar as endotoxinas circulantes durante o curto período de exposição. No entanto, os níveis de ALP tenderam a ser mais elevados após o desafio, o que pode indicar um estresse hepático precoce [54]. Além disso, não foram observados efeitos significativos nas concentrações séricas de cálcio e fósforo após a administração de LPS, sugerindo que o estímulo inflamatório agudo não afetou a homeostase mineral.

Nossos resultados demonstram que a exposição ao LPS desencadeou os sinais clássicos de uma resposta de fase aguda, incluindo pirexia, leucocitose, redução da atividade da PON1 e alterações no metabolismo lipídico e proteico, sem causar distúrbios significativos no equilíbrio mineral nem induzir lesão hepática acentuada. Esses achados destacam a sensibilidade dos biomarcadores inflamatórios a estímulos endotoxêmicos de curta duração e reforçam a capacidade das novilhas de corte confinadas de manter a homeostase metabólica sob desafios inflamatórios.

5. Conclusão

A administração de duas doses de LPS, com intervalo de 24 horas, induziu uma resposta inflamatória sistêmica em novilhas de corte confinadas, caracterizada por febre, leucocitose com neutrofilia e monocitose, e uma redução significativa na atividade sérica da PON1. Esses resultados demonstram que a inflamação induzida por LPS é um modelo experimental útil para avaliar as alterações bioquímicas e no hemograma associadas à inflamação sistêmica aguda em bovinos de corte.

Declaração de conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Declaração de disponibilidade de dados

O conjunto de dados completo que sustenta os resultados deste estudo está disponível mediante solicitação ao Núcleo de Pesquisa, Ensino e Extensão em Pecuária - Nupeec Hub Ufpel. Os dados não estão disponíveis ao público devido a restrições de confidencialidade relacionadas à origem dos animais, que foram obtidos de um frigorífico parceiro, em conformidade com acordos institucionais e normas éticas.

Contribuições do autor

Conceituação: Corrêa M.N., Brauner C.C. Curadoria de dados: Maffi A.S., Rincon J.A.A., Barbosa A.A., Silveira R. Análise formal: Maffi A.S., Silveira R. Captação de recursos: Corrêa M.N., Del Pino F.A.B., Brauner C.C. Investigação: Maffi A.S., Rincon J.A.A., Barbosa A.A., Silveira R. Metodologia: Corrêa M.N., Brauner C.C., Del Pino F.A.B., Rabassa V.R. Gestão de projeto: Corrêa M.N., Brauner C.C. Recursos: Corrêa M.N., Del Pino F.A.B., Brauner C.C. Supervisão: Komninou E.R., Rabassa V.R., Del Pino F.A.B., Corrêa M.N., Brauner C.C. Validação: Corrêa M.N., Brauner C.C. Redação (rascunho original): Maffi A.S. Visualização: Maffi A.S., Silveira R. Redação (Revisão e edição): Silveira R., Komninou E.R., Rabassa V.R., Del Pino F.A.B.

Declaração de uso de IA generativa

Os autores não utilizaram ferramentas ou tecnologias de IA generativa na criação ou edição de nenhuma parte deste manuscrito.

Referências

1. Rodríguez-Lecompte JC, Kroeker AD, Ceballos-Márquez A, Li S, Plaizier J, Gomez, DE. Evaluation of the systemic innate immune response and metabolic alterations of nonlactating cows with diet-induced subacute ruminal acidosis. J. Dairy Sci. 2014; 97:7777-7787. Disponível em: https://doi.org/10.3168/jds.2014-8319

2. Zhao C, Liu G, Li X et al. Inflammatory mechanism of Rumenitis in dairy cows with subacute ruminal acidosis. BMC Vet. Res. 2018; 14(135). Disponível em: https://doi.org/10.1186/s12917-018-1463-7

3. Gozho GN, Krause DO, Plaizier JC. Ruminal Lipopolysaccharide Concentration and Inflammatory Response During Grain-Induced Subacute Ruminal Acidosis in Dairy Cows. J. Dairy Sci. 2007; 90:856-866. Disponível em: https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(07)71569-2

4. Plaizier JC, Mesgaran MD, Derakhshani H, et al. Review: Enhancing gastrointestinal health in dairy cows. Anim. 2018; 12(s2):s399-s418. Disponível em: https://doi.org/10.1017/S1751731118001921

3. Munford R.S. Endotoxemia-menace, marker, or mistake? J. Leukoc. Biol. 2016; 100:687-698. Disponível em: https://doi.org/10.1189/jlb.3RU0316-151R

4. Eckel EF, Ametaj BN. Invited review: Role of bacterial endotoxins in the etiopathogenesis of periparturient diseases of transition dairy cows. J. Dairy Sci. 2016; 99:5967-5990. Disponível em: https://doi.org/10.1017/S1751731118001921

5. Yáñez-Ruiz DR, Abecia L, Newbold CJ. Manipulating rumen microbiome and fermentation through interventions during early life: a review. Front. Microbiol. 2015; 6. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01133

6. Santos JE, Cerri RL, Ballou M, et al. Effect of timing of first clinical mastitis occurrence on lactational and reproductive performance of Holstein dairy cows. Anim. Reprod. Sci. 2004; 80:31-45. Disponível em: https://doi.org/10.1016/S0378-4320(03)00133-7

7. Huzzey JM, Veira DM, Weary DM, et al. Prepartum Behavior and Dry Matter Intake Identify Dairy Cows at Risk for Metritis. J. Dairy Sci. 2007; 90:3220-3233. Disponível em: https://doi.org/10.3168/jds.2006-807

8. Sheldon IM, Owens SE. Postpartum uterine infection and endometritis in dairy cattle. Anim. Reprod. 2017; 14:622-629. Disponível em: https://doi.org/10.21451/1984-3143-AR1006

9. Yao Z, Mates JM, Cheplowitz, AM., et al. Blood-Borne Lipopolysaccharide Is Rapidly Eliminated by Liver Sinusoidal Endothelial Cells via High-Density Lipoprotein. J. Immunol. 2016; 197(6):2390-2399. Disponível em: https://doi.org/10.4049/jimmunol.1600702

10. Hoeben B, Burvenich C, Trevisi E, et al. Role of endotoxin and TNF- α in the pathogenesis of experimentally induced coliform mastitis in periparturient cows. J. Dairy Res. 2000; 67:503-514. Disponível em: https://doi.org/10.1017/s0022029900004489

11. Waldron MR, Nishida T, Nonnecke BJ, et al. Effect of Lipopolysaccharide on Indices of Peripheral and Hepatic Metabolism in Lactating Cows. J. Dairy Sci. 2003; 86:3447-3459. Disponível em: https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(03)73949-6

12. Lecchi C, Avallone G, Giurovich M, et al. Extra hepatic expression of the acute phase protein alpha 1-acid glycoprotein in normal bovine tissues. Vet. J. 2009; 180:256-258. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2007.12.027

13. Hamar P. A New Role of Acute Phase Proteins: Local Production Is an Ancient, General Stress-Response System of Mammalian Cells. Int. J. Mol. Sci. 2022; 23(6):2972. Disponível em: https://doi.org/10.3390/ijms23062972

14. Kvidera SK, Horst EA, Abuajamieh M, et al. Glucose requirements of an activated immune system in lactating Holstein cows. J. Dairy Sci. 2017; 100:2360-2374. Disponível em: https://doi.org/10.3168/jds.2016-12001

15. Horst EA, Kvidera SK, Dickson MJ, et al. Effects of continuous and increasing lipopolysaccharide infusion on basal and stimulated metabolism in lactating Holstein cows. J. Dairy Sci. 2019; 102:3584-3597. Disponível em: https://doi.org/10.3168/jds.2018-15627

16. Bradford BJ, Mamedova LK, Minton JE, et al. Daily Injection of Tumor Necrosis Factor-α Increases Hepatic Triglycerides and Alters Transcript Abundance of Metabolic Genes in Lactating Dairy Cattle. J. Nutr. 2009; 139:1451-1456. Disponível em: https://doi.org/10.3945/jn.109.108233

17. Mcguinness OP. Defective Glucose Homeostasis During Infection. Annu. Rev. Nutr. 2005; 25;9-35. Disponível em: https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.24.012003.132159

18. Palsson-mcdermott EM. The Warburg effect then and now: From cancer to inflammatory diseases. Bioessays. 2013; 35:1-9. Disponível em: https://doi.org/10.1002/bies.201300084

19. Johnson MD, Plantinga TS, Van de Vosse E, et al. Cytokine Gene Polymorphisms and the Outcome of Invasive Candidiasis: A Prospective Cohort Study. Clin. Infect. Dis. 2012; 54:502-510. Disponível em: https://doi.org/10.1093/cid/cir827

20. Gouvêa VN, Cooke R, Marques RS. Impacts of stress-induced inflammation on feed intake of beef cattle. Front. Anim. Sci. 2022; 3:962748. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fanim.2022.962748

21. Kaneko JJ, Harvey JW, Bruss ML, editors. Clinical biochemistry of domestic animals. 6th ed. San Diego: Academic Press; 2008.

22. Browne RW, Koury ST, Marion S, Wilding G, Muti P, Trevisan M. Accuracy and biological variation of human serum paraoxonase 1 activity and polymorphism (Q192R) by kinetic enzyme assay. Clin Chem. 2007; 53(2):310-7. Disponível em: https://doi.org/10.1373/clinchem.2006.074559

23. Thrall M. Hematologia e bioquímica clínica veterinária. ROCA, São Paulo. 2007.

24. Giusti-Paiva A, Branco LGS, de Castro M, et al. Role of nitric oxide in thermoregulation during septic shock: involvement of vasopressin. Pflügers Arch. 2003; 447:175-180. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s00424-003-1164-2

25. Roth J, Rummel C, Barth SW, et al. Molecular Aspects of Fever and Hyperthermia. Immunol. Allergy Clin. North Am. 2009; 29:229-245. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.iac.2009.02.005

26. Xiao HB, Wang CR, Liu ZK, Wang JY. LPS induces pro-inflammatory response in mastitis mice and mammary epithelial cells: Possible involvement of NF-κB signaling and OPN. Pathol Biol (Paris). 2015; 63(1):11-16. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.patbio.2014.10.005

27. Peñailillo AK, Sepulveda MA, Palma CJ, et al. Haematological and blood biochemical changes induced by the administration of low doses of *Escherichia coli* lipopolysaccharide in rabbits. Arch. Med. Vet. 2016; 48:315-320. Disponível em: https://doi.org/10.4067/S0301-732X2016000300012

28. Steiger M, Senn M, Altreuther G, et al. Effect of a prolonged low-dose lipopolysaccharide infusion on feed intake and metabolism in heifers. J. Anim. Sci. 1999; 77:2523-2532. Disponível em: https://doi.org/10.2527/1999.7792523x

29. Rudaya AY, Steiner AA, Robbins JR, et al. Thermoregulatory responses to lipopolysaccharide in the mouse: dependence on the dose and ambient temperature. American Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2005; 289(5):R1244-R1252. Disponível em: https://doi.org/10.1152/ajpregu.00370.2005

30. Grabbe N, Kaspers B, Ott D, et al. Neurons and astrocytes of the chicken hypothalamus directly respond to lipopolysaccharide and chicken interleukin-6. J Comp Physiol B. 2020; 190:75-85. Disponível em: https://doi.org/10.1007/s00360-019-01249-1

31. Ning LT, Dong GZ, Ao C, et al. Effects of continuous low dose infusion of lipopolysaccharide on inflammatory responses, milk production and milk quality in dairy cows. J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. 2018; 102(1):e262-e269. Disponível em: https://doi.org/10.1111/jpn.12737

32. Brandão AP, Cooke RF, Schubach KM, Marques RS. Physiologic and innate immunity responses to bacterial lipopolysaccharide administration in beef heifers supplemented with OmniGen-AF. Anim. 2019; 13(1):153-160. Disponível em: https://doi.org/10.1017/S1751731118001441

33. Pils MC, Pisano F, Fasnacht N, et al. Monocytes/macrophages and/or neutrophils are the target of IL10 in the LPS endotoxemia model. Eur. J. Immunol. 2010; 40(2):443-448. Disponível em: https://doi.org/10.1002/eji.200939592

34. Radzyukevich YV, Kosyakova NI, Prokhorenko IR. Participation of monocyte subpopulations in progression of experimental endotoxemia (EE) and systemic inflammation. J. Immunol. Res. 2021; (1):1762584. Disponível em: https://doi.org/10.1155/2021/1762584

35. Chávez-Sánchez L, Madrid-Miller A, Chávez-Rueda K, et al. Activation of TLR2 and TLR4 by minimally modified low-density lipoprotein in human macrophages and monocytes triggers the inflammatory response. Hum. Immunol. 2010; 71(8):737-744. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.humimm.2010.05.005

36. Nijland R, Hofland T, Van Strijp JA. Recognition of LPS by TLR4: potential for anti-inflammatory therapies. Mar. Drugs. 2014; 12(7):4260-4273. Disponível em: https://doi.org/10.3390/md12074260

37. Kushner I, Mackiewicz A. The acute phase response: an overview. In: Acute Phase Proteins Molecular Biology, Biochemistry, and Clinical Applications. crc Press. 2020; p. 3-19.

38. Zamyatina A, Heine H. Lipopolysaccharide recognition in the crossroads of TLR4 and caspase-4/11 mediated inflammatory pathways. Front. Immunol. 2020; 11:585146. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.585146

39. Selders GS, Fetz AE, Radic MZ, Bowlin GL. An overview of the role of neutrophils in innate immunity, inflammation and host-biomaterial integration. Regen. Biomater. 2017; 4(1):55-68. Disponível em: https://doi.org/10.1093/rb/rbw041

40. Fine N, Tasevski N, McCulloch CA, et al. The neutrophil: constant defender and first responder. Front. Immunol. 2020; 11:571085. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.571085

41. Kraus RF, Gruber MA. Neutrophils-from bone marrow to first-line defense of the innate immune system. Front. Immunol. 2021; 12:767175. Disponível em: https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.767175

42. Oda MN, Bielicki JK, Ho TT, et al. Paraoxonase 1 overexpression in mice and its effect on high-density lipoproteins. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2002; 290(3):921-927. Disponível em: https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.6295

43. Sentí M, Tomás M, Fitó M, et al. Antioxidant paraoxonase 1 activity in the metabolic syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003; 88(11):5422-5426. Disponível em: https://doi.org/10.1210/jc.2003-030648

44. Kulka M. A review of paraoxonase 1 properties and diagnostic applications. Pol. J. Vet. Sci. 2016; 19(1):225-232. Disponível em: https://doi.org/10.1515/pjvs-2016-0028

45. Tietge UJF, Maugeais C, Cain W, et al. Overexpression of Secretory Phospholipase A 2 Causes Rapid Catabolism and Altered Tissue Uptake of High Density Lipoprotein Cholesteryl Ester and Apolipoprotein A-I. J. Biol. Chem. 2000; 275:10077-10084. Disponível em: https://doi.org/10.1074/jbc.275.14.10077

46. Curcic S, Holzer M, Frei R, et al. Neutrophil effector responses are suppressed by secretory phospholipase A2 modified HDL. Biochim. Biophys. Acta - Mol. Cell Biol. Lipids. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2014.11.010

47. Kükürt A, Gelen V. Paraoxonase 1 in cattle health and disease. In Cattle Diseases-Molecular and Biochemical Approach. IntechOpen. 2023. Disponível em: https://doi.org/10.5772/intechopen.110844

48. Diez-Fraile A, Meyer E, Duchateau L, Burvenich C. L-selectin and β2-integrin expression on circulating bovine polymorphonuclear leukocytes during endotoxin mastitis. J. Dairy Sci. 2003; 86:2334-2342. Disponível em: https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(03)73826-0

49. Catapano AL, Pirillo A, Bonacina F, Norata GD. HDL in innate and adaptive immunity. Cardiovasc. Res. 2014; 103(3):372-383. Disponível em: https://doi.org/10.1093/cvr/cvu150

50. Cervellati C, Vigna GB, Trentini A, et al. Paraoxonase-1 activities in individuals with different HDL circulating levels: Implication in reverse cholesterol transport and early vascular damage. Atherosclerosis. 2019; 285:64-70. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.04.218

51. Cruzat V, Rogero MM, Keane KN, et al. Glutamine: Metabolism and Immune Function, Supplementation and Clinical Translation. Nutrients, 2018; 10(11):1564. Disponível em: https://doi.org/10.3390/nu10111564

52. Fernandez NJ, Kidney BA. Alkaline phosphatase: beyond the liver. Vet. Clin. Pathol. 2007; 36(3):223-233. Disponível em: https://doi.org/10.1111/j.1939-165X.2007.tb00216.x