

**UNIVERSIDADE DO ESTADO DE SANTA CATARINA – UDESC**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS AGROVETERINÁRIAS – CAV**  
**MESTRADO EM CIÊNCIA ANIMAL**

**FELIPE HERTZING FARIAS**

**EFEITOS DA CETAMINA EM DOSES SUBANESTÉSICAS EM GATOS,  
SUBMETIDOS À ENDOTOXEMIA EXPERIMENTAL**

**LAGES – SC**

**2012**

**FELIPE HERTZING FARIAS**

**EFEITOS DA CETAMINA EM DOSES SUBANESTÉSICAS EM GATOS,  
SUBMETIDOS À ENDOTOXEMIA EXPERIMENTAL**

Dissertação apresentada ao programa de pós-graduação em ciência animal da Universidade do Estado de Santa Catarina - UDESC, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

Orientador: Prof. Dr. Nilson Oleskovicz

**LAGES – SC**

**2012**

**FELIPE HERTZING FARIAS**

**EFEITOS DA CETAMINA EM DOSES SUBANESTÉSICAS EM GATOS,  
SUBMETIDOS À ENDOTOXEMIA EXPERIMENTAL**

Dissertação aprovada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre no Curso de Pós-Graduação em Ciência Animal.

**Banca Examinadora:**

Orientador: \_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Nilson Oleskovicz  
Departamento de Medicina Veterinária – CAV/UDESC

Membro: \_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Marcia Kahvegian  
Departamento de Medicina Veterinária  
UNICSUL/São Paulo - SP

Membro: \_\_\_\_\_  
Profa. Dra. Suzane Lilian Beier  
Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária  
Escola de Veterinária  
UFMG/ Belo Horizonte – MG

Membro: \_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Aury Nunes de Moraes  
Departamento de Medicina Veterinária – CAV/UDESC

**Lages, SC, 27/07/2012**

Gostaria de aproveitar esse espaço para homenagear algumas pessoas muito importantes nessa minha caminhada, meus pais Vilmar e Linda, minha irmã Fabiana e minha noiva Taiana, pois sem o apoio incondicional de vocês, não conseguiria vencer mais essa etapa em minha vida. Por isso que digo com orgulho: “Obrigado e amo vocês muito”

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus! Responsável por tornar possível todas minhas conquistas, pois foi nele, que nos momentos de aflição busquei forças para continuar sempre em frente.

Aos meus pais, Vilmar e Irmalinda, pela enorme força que tiveram, para que seu filho pudesse superar mais essa etapa da vida, sendo sempre meu alicerce e refúgio. Pelo apoio incondicional em todas as decisões de minha vida. Saibam que vocês foram e sempre serão meus maiores exemplos de vida.

À minha irmã Fabiana, pela compreensão, apoio, amizade, companheirismo e por mesmo nos momentos de irritação ou tristeza conseguir arrancar um sorriso com seu humor simples e extremamente eficaz.

À minha noiva Taiana, pelo apoio, amor, paciência e companheirismo incondicional durante esta jornada, sendo muitas vezes meu exemplo a ser seguido. Amo-te e obrigado por tudo!

A toda minha família pelo apoio e compreensão de que estar no mestrado e receber bolsa para estudar, sim, é muito difícil. Mas em especial aqueles familiares que nos deixaram durante este trajeto, deixando grandes lacunas em nossas vidas, porém nunca deixarão de preencher aquele espaço que reservamos para eles em nossos corações e mentes.

Ao Professor Dr. Nilson Oleskovicz, meu orientador e acima de tudo, grande amigo. Só ele sabe a ajuda que me deu nesta caminhada, sendo, por várias vezes um irmão mais velho quando necessitei. Como gostamos de salientar em nossas trocas de emails, o estado de orientador acaba em um piscar de olhos, por isso você traz todos para próximo de si, tornando-os, através de suas qualidades, felicidade e humor, grandes amigos. Agradeço-te do fundo do coração por tudo.

À Professora Dra. Suzane Lilian Beier, por servir como exemplo de profissional e dar seus vários puxões de orelha, nos trazendo muitas vezes para realidade e obrigando-nos a buscar cada vez mais e mais conhecimentos, para quem sabe um dia chegarmos próximos aos seus.

Ao professor Dr. Aury Nunes de Moraes, que com seu jeito peculiar, em inúmeros momentos (desde a época da graduação) me incentivou a sempre buscar o conhecimento.

Agradeço a ele também pelas aventuras no litoral com baleias e anestésias em animais de diferentes espécimes, ampliando nosso senso crítico.

Ao pessoal do Laboratório de Patologia Clínica do Hospital Veterinário Lauro Ribas Zimmerman, pela disponibilidade e seção do laboratório para processamento e realização dos exames, sem os quais, meu estudo estaria comprometido. Em especial, aos professores Dr. Cláudio Mattoso e Dra Mere Erika Saito que me auxiliaram em muito na compreensão dos “infortúnios” da patologia clínica. Outra pessoa especial desta equipe, a qual, não poderia deixar de agradecer foi a querida Julieta Volpato, que sacrificou muitos e muitos finais de semanas nos auxiliando e mesmo em momentos estressantes do seu dia-a-dia, sempre tratou a todos com uma gentileza e organização invejável, fico com uma dívida eterna com você.

Aos meus amigos de vôlei, os quais sempre foram grandes parceiros, principalmente nas horas que precisei arejar a mente, esquecendo o mundo neste esporte que praticarei durante toda minha vida.

Ao Doutorando Douhglas (Toclas), pela amizade e pelas boas risadas naquelas longas tardes de terça-feira na técnica cirúrgica. Ao Doutorando Martielo pela amizade e companheirismo nos vários projetos que fizemos juntos, passando grandes apertos, desde segurando vacas para canular artéria até gatos estressados, mas no final de tudo dando boas risadas sobre o que aconteceu, principalmente com sua mente fértil. Ao Doutorando André (Sivuca, Amarelo, Autista...), pelo apoio no início de minha jornada, ainda como bolsista, pelos nossos jogos de sinuca e aquelas geladas no final de um dia matador, sem falar em ligações no meio da noite, ligações completamente sem sentido. Ao Doutorando Ademir (Borgas, Cabeludinho, Careca...), primeiramente pelo apelido, que um dia ainda vou me cobrar, pelas suas cantorias pra lá de animadas e pelas boas risadas, sendo uma das pessoas que admiro muito pela alegria que transmite a todos em sua volta e seu enorme coração. Ao Mestre Renato (Bob) pelo apoio e companheirismo em diversos momentos nessa caminhada.

À Mestranda Vanessa, sem a qual não conseguiria realizar meu projeto, pois desde janeiro me ajudou na realização desse, mesmo com o seu projeto já começando, sempre que possível se desdobrou para me auxiliar, me acompanhando por bons bucados, principalmente em janeiro para obtenção e castração dos animais. Continue sendo está pessoa maravilha que você é, te admiro muito como pessoa e profissional, espero sempre conseguir arrancar este sorriso fácil e sincero de você e do Juliano, os quais tornaram-se grandes amigos.

À Mestranda Ronise, inicialmente pelos plantões complicados, mas divertidíssimos que enfrentamos, tornando nossas tardes muito agradáveis. Pelo seu carinho, compreensão e ótimo humor, perante nossas várias brincadeiras e sacanagens com sua bicicleta. Tanto você

como a Vanessa serão sempre minhas irmãs mais novas de mestrado, apesar de serem mais velhas não é, mas nem vou entrar neste assunto tão batido. Obrigado por tudo.

A todos os bolsistas e monitores que passaram em nosso grupo de pesquisa, pois sem auxílio de vocês (Giovana, Marcos, Pâmela, Gabriela, Verdin, Juliana, Aline, Amanda...), que tornaram esta caminhada muito mais agradável e produtiva.

Aos atuais bolsistas Felipe (Comassa, Transcomassa, Comassim), Eduarda (Duda, Ferrugem), Marina (Maguina), Laurinha e Ariane, que me ajudaram em meu projeto de mestrado, não tenho palavras para agradecer-los, sem vocês com toda certeza não estaria aqui hoje, devo muito a cada um e os parabênzo pela disposição, organização e amizade que vi em todos durante toda esta fase corrida de nossas vidas, tanto nos dias de projeto como em nossos divertidos plantões. E tenho uma confissão a fazer, a melhor coisa de estar falando de vocês aqui é que no final, não preciso cumprimentar o Comassetto com sua mãozinha seca.

Aos residentes do HCV, pelo auxílio nos plantões e na rotina do dia a dia, além de tornar mais prazeroso, e por que não, divertido, nosso ambiente de trabalho.

A todos os funcionários e corpo docente do HCV, que de uma maneira ou de outra contribuíram para a realização do meu estudo. Sem falar nas longas “pausas” para o cafezinho, que tornavam o dia a dia de trabalho mais agradável.

Aos animais do meu estudo, que não foram apenas unidades experimentais e que em muitas vezes de janeiro tornaram aquelas manhãs ou tardes de limpeza e alimentação em ótimas manhãs e tardes de brincadeiras e boas risadas, servindo como exemplo de amor sincero, moral e incondicional. Motivando-nos a buscar sempre a saúde e bem estar em prol de sua qualidade de vida.

À Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC, pelo auxílio do PROMOP e por proporcionar a oportunidade de cursar o programa de Pós-Graduação em Ciência Animal.

“Com o tempo aprende-se que verdadeiras amizades continuam a crescer mesmo a longas distâncias, e que, de fato, os bons e verdadeiros amigos foram a nossa própria família que nos permitiu conhecer. Aprende que não temos que mudar de amigos: se compreendermos que os amigos mudam, perceberá que seu melhor amigo e você podem fazer qualquer coisa, ou até coisa alguma, tendo, assim mesmo, bons momentos juntos.”

**William Shakespeare**



## RESUMO

FARIAS, Felipe Hertzling. Efeitos da cetamina em doses subanestésicas em gatos, submetidos à endotoxemia experimental. 2012. 76f. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade do Estado de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, Lages, 2012.

A endotoxemia é um dos problemas com maiores dificuldades de diagnóstico e tratamento, devido ao desencadeamento de uma resposta imunológica exacerbada, culminando com o envolvimento de múltiplos órgãos. A cetamina possui efeitos anti-inflamatórios em diversas espécies, entretanto, em felinos esse ainda não foi comprovado. Objetivou-se neste estudo, avaliar os efeitos clínicos e anti-inflamatórios da administração de cetamina, em doses subanestésicas, previamente ou após a indução da endotoxemia em felinos. Foram utilizados nove gatos machos, hígidos, sendo autocontroles. Após jejum alimentar de 12 horas e hídrico de seis horas, administrou-se dexmedetomidina ( $5 \mu\text{g kg}^{-1}$ ) e butorfanol ( $0,3 \text{ mg kg}^{-1}$ ), pela via intramuscular, para inserção de um cateter na veia jugular e na veia cefálica. No dia seguinte, os animais foram sorteados e alocados em três grupos: lipopolissacarídeo (LPS,  $n=9$ ), os quais receberam bolus de solução de NaCl 0,9% ( $0,05 \text{ ml kg}^{-1}$ ), seguida por infusão contínua (IC) de LPS ( $2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ ) na taxa de  $2 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ , durante quatro horas; cetamina/LPS (C/LPS,  $n=9$ ), os quais receberam bolus de cetamina ( $0,5 \text{ mg kg}^{-1}$ ), seguido da IC de cetamina ( $10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ ) e LPS ( $2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ ) na taxa de  $2 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$  por duas horas e, após, infusão de LPS ( $2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ ) na mesma taxa por mais duas horas; LPS/Cetamina (LPS/C,  $n=9$ ), os quais receberam IC de LPS ( $2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ ), por duas horas e, logo após bolus de cetamina ( $0,5 \text{ mg kg}^{-1}$ ), IC da mesma ( $10 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ ) e LPS ( $2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ ) na mesma taxa por duas horas. Todos os tratamentos foram diluídos em NaCl 0,9% e administrados pela via intravenosa. Os parâmetros foram mensurados nos momentos: M-15, antes do início da IC de LPS e 5 (M5) 30 (M30), 60 (M60), 90 (M90), 120 (M120), 150 (M150), 180 (M180), 240 (M240), 360 (M360), 480 (M480), 600 (M600) e 720 (M720) minutos após o início da IC. Além disso, avaliou-se os parâmetros clínicos, hemograma e bioquímico após o início da IC de LPS. A frequência cardíaca (FC) foi maior de M5 a M120 no C/LPS e menor de M150 a M240 e M600 a M720 no LPS em relação aos outros tratamentos. De M5 no C/LPS, de M60 no LPS/C e de M90 no LPS até a M720 a FC foi maior em relação a M-15. A pressão arterial sistólica foi menor em todos os grupos de M360 a M720 em relação ao basal. Em todos os tratamentos observou-se aumento da temperatura retal de M60 a M600 em relação a M-15. Os valores de glicose e lactato elevaram-se de M120 a M360 em relação ao basal nos três grupos. Os leucócitos apresentaram-se diminuídos de M60 a M360 em todos os tratamentos em relação a M-15. Os triglicerídeos apresentaram-se elevados de M720 a M1440 em relação ao basal em todos os grupos. Conclui-se que doses subanestésicas de cetamina apresentaram mínimas alterações nos parâmetros cardiovasculares, com aumento da frequência cardíaca. A cetamina administrada previamente ou após a indução da endotoxemia não amenizou ou reverteu os efeitos deletérios dessa, em gatos submetidos à endotoxemia experimental através da infusão contínua de lipopolissacarídeo.

**Palavras-chave:** Endotoxemia. Cetamina. Subanestésica. Lipopolissacarídeo. Gatos.

## ABSTRACT

FARIAS, Felipe Hertzling. Effects of subanesthetic doses of ketamine in cats subjected to experimental endotoxemia. 2012. 76f. Dissertation (Masters in Animal Science) - University of Santa Catarina. Postgraduate Program in Animal Science, Lages, 2012.

Endotoxemia is one of the most difficult problems of diagnostic and treatment, due to the initiate of an exaggerated inflammatory response, culminating with the involvement of multiple organs. Ketamine has anti-inflammatory effects in several species, however, in cats this effect haven't yet been proven. The objective of this study was to evaluate the clinical and anti-inflammatory effects of ketamine in subanesthetic doses, before or after LPS injection in cats. Nine health male cats were used in a crossover study. After fasting for 12 hours and 6 hours of water, were administered dexmedetomidine ( $5 \text{ ug kg}^{-1}$ ) and butorphanol ( $0.3 \text{ mg kg}^{-1}$ ), by intramuscular injection, for inserting a catheter into the jugular vein and into the cephalic vein. The next day, the animals were randomized and divided into three groups: lipopolysaccharide (LPS, n=9) who received a bolus of NaCl 0,9% solution ( $0.05 \text{ ml kg}^{-1}$ ), followed by continuous infusion (IC) LPS ( $2 \text{ ug kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ ) the rate of  $2 \text{ ml h}^{-1} \text{ kg}^{-1}$ , four hours, ketamine/LPS (C/LPS, n=9) who received a bolus of ketamine ( $0.5 \text{ mg kg}^{-1}$ ), followed by the IC of ketamine ( $10 \text{ ug kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ ) and LPS ( $2 \text{ ug kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ ) the rate of  $2 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$  for two hours and, after infusion of LPS ( $2 \text{ ug kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ ) at the same rate for two hours; LPS/ketamine (LPS/C, n=9), which received IC LPS ( $2 \text{ ug kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ ) for two hours and, after bolus injection of ketamine ( $0.5 \text{ mg kg}^{-1}$ ), the same IC ( $10 \text{ ug kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$ ) and LPS ( $2 \text{ ug kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ ) at the same rate for two hours. All treatments were diluted in NaCl 0,9% and administered intravenously. The parameters measured were the following moments: M-15, before begin IC of LPS and 5 (M5) 30 (M30), 60 (M60), 90 (M90), 120 (M120), 150 (M150), 180 (M180), 240 (M240), 360 (M360), 480 (M480), 600 (M600) and 720 (M720) minutes after the start of the IC. In addition, we evaluated the clinical, biochemical and hemogram 1440, 2880 and 4320 minutes after the start of IC LPS. We observed higher values of heart rate (HR) of M5 to M120 in C/LPS and lowest values of M150 to M240 and of M600 to M720 in the LPS compared to other treatments. Were also observed of M5 in the C/LPS, M60 in the LPS/C and of M90 in the LPS to M720 higher values of HR compared to M-15. Systolic blood pressure showed up in all groups under the M360 at M720 compared to baseline. In all treatments there was an increase in rectal temperature of M600 to M60 in relation of M-15. The levels of glucose and lactate increased of M120 to M360 in relation of baseline in all groups. The leukocytes were reduced by up to M60 at M360 in all treatments compared to M-15. The triglyceride is submitted to high M720 M1440 from baseline in all groups. The conclusion was that subanesthetic doses of ketamine showed minimal changes in cardiovascular parameters, with increased heart rate. Ketamine administered before or after LPS injection isn't softened or reversed the detrimental effects that in cats submitted to experimental endotoxemia by continuous infusion of LPS.

**Keywords:** Endotoxemia. Ketamine. Subanesthetic. Lipopolysaccharide. Cats.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 01 - Representação esquemática dos momentos da avaliação do efeito anti-inflamatório da cetamina em doses subanestésicas em gatos submetidos à endotoxemia experimental. 31
- Gráfico 01 - Variações da frequência cardíaca (bat./min.) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9). Estão representados as médias e desvios padrão. # Difere de M-15, ANOVA Uma Via RM, seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ ). \* Difere dos demais grupos, ANOVA Uma Via, seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ ) 37
- Gráfico 02 - Variações da pressão arterial sistólica (mmHg) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9). Estão representados as médias e desvios padrão. # Difere de M-15, ANOVA Uma Via RM, seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ ). 38
- Gráfico 03 - Variações da temperatura retal (°C) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9). Estão representados as médias e desvios padrão. # Difere de M-15, ANOVA Uma Via RM, seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ ). 40
- Gráfico 04 - Variações do lactato (mmol/L) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9). Estão representados as médias e desvios padrão. # Difere de M-15, ANOVA Uma Via RM, seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ ) 41
- Gráfico 05 - Variações da glicose (mg/dL) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9). Estão representados as médias e desvios padrão. # Difere de M-15, ANOVA Uma Via RM, seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ ). 42
- Gráfico 06 - Variações dos eritrócitos ( $\times 10^6/\mu\text{L}$ ) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9). Estão representados as médias e desvios padrão. # Difere de M-15, ANOVA 43

Uma Via RM, seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ ).

- Gráfico 07 - Variações da hemoglobina (g/dL) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9). Estão representados as médias e desvios padrão. # Difere de M-15, ANOVA Uma Via RM, seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ ). 44
- Gráfico 08 - Variações do volume globular (%) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9). Estão representados as médias e desvios padrão. # Difere de M-15, ANOVA Uma Via RM, seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ ). 45
- Gráfico 09 - Variações dos leucócitos (/uL) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9). Estão representados as médias e desvios padrão. # Difere de M-15, ANOVA Uma Via RM, seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ ). 48
- Gráfico 10 - Variações dos bastonetes (/uL) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9). Estão representados as médias e desvios padrão. # Difere de M-15, ANOVA Uma Via RM, seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ ). 49
- Gráfico 11 - Variações dos neutrófilos segmentados (/uL) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9). Estão representados as médias e desvios padrão. # Difere de M-15, ANOVA Uma Via RM, seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ ). 50
- Gráfico 12 - Variações dos linfócitos (/uL) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9). Estão representados as médias e desvios padrão. # Difere de M-15, ANOVA Uma Via RM, seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ ). 51
- Gráfico 13 - Variações dos eosinófilos (/uL) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9). Estão representados as médias e desvios padrão. # Difere de M-15, ANOVA Uma Via RM, seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ ). 52
- Gráfico 14 - Variações da creatinina (mg/dL) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9). Estão representados as médias e desvios padrão. # Difere de M-15, ANOVA 55

Uma Via RM, seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ )

- Gráfico 15 - Variações da fosfatase alcalina (U/L) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9). Estão representados as médias e desvios padrão. # Difere de M-15, ANOVA Uma Via RM, seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ ) 56
- Gráfico 16 - Variações de triglicerídeos (mg/dL) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9). Estão representados as médias e desvios padrão. # Difere de M-15, ANOVA Uma Via RM, seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ ) 59

## LISTA DE TABELAS

Tabela 01 -	Valores médios e desvios-padrão da frequência cardíaca (bat./min.) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9)	37
Tabela 02 -	Valores médios e desvios-padrão da pressão arterial sistólica (mmHg) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9)	38
Tabela 03 -	Valores médios e desvios-padrão da frequência respiratória (mov./min.) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9)	39
Tabela 04 -	Valores médios e desvios-padrão da temperatura retal (°C) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9)	40
Tabela 05 -	Valores médios e desvios-padrão do lactato (mmol/L) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9)	41
Tabela 06 -	Valores médios e desvios-padrão da concentração sanguínea de glicose (mg/dL) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9)	42
Tabela 07 -	Valores médios e desvios-padrão dos eritrócitos ( $\times 10^6/\mu\text{L}$ ) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9)	43
Tabela 08 -	Valores médios e desvios-padrão da hemoglobina (g/dL) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9)	44

Tabela 09 -	Valores médios e desvios-padrão do volume globular (%) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9)	45
Tabela 10 -	Valores médios e desvios-padrão do volume globular médio (fL), concentração de hemoglobina globular média (%) e plaquetas ( $\times 10^3 \mu/L$ ) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9)	47
Tabela 11 -	Valores médios e desvios-padrão da contagem de leucócitos ( $/\mu L$ ) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9)	48
Tabela 12 -	Valores médios e desvios-padrão da contagem de bastonetes ( $/\mu L$ ) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9)	49
Tabela 13 -	Valores médios e desvios-padrão da contagem de neutrófilos segmentados ( $/\mu L$ ) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9)	50
Tabela 14 -	Valores médios e desvios-padrão da contagem de linfócitos ( $/\mu L$ ) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9)	51
Tabela 15 -	Valores médios e desvios-padrão da contagem de eosinófilos ( $/\mu L$ ) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9)	52
Tabela 16 -	Valores médios e desvios-padrão da contagem de basófilos ( $/\mu L$ ) e monócitos ( $/\mu L$ ) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9)	53
Tabela 17 -	Valores médios e desvios-padrão da uréia (mg/dL) e alanina aminotransferase (UI/L) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9)	54

Tabela 18 -	Valores médios e desvios-padrão da creatinina (mg/dL) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9)	55
Tabela 19 -	Valores médios e desvios-padrão da fosfatase alcalina (U/L) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9)	56
Tabela 20 -	Valores médios e desvios-padrão da proteína total sérica (g/dL), albumina (g/dL), globulinas (g/dL) e colesterol (mg/dL) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9)	58
Tabela 21 -	Valores médios e desvios-padrão de triglicerídeos (mg/dL) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9)	59



## LISTA DE ABREVIATURAS

ALT	Alanina Amino Transferase
C/LPS	Grupo Cetamina/Lipopolissacarídeo
CD14	Cluster de diferenciação 14
CHGM	Concentração de Hemoglobina Globular Média
<i>f</i>	Frequência Respiratória
FA	Fosfatase Alcalina
FC	Frequência Cardíaca
IL-1	Interleucina-1
IL-6	Interleucina-6
CXCL-8	Quimiocina-8
IL-10	Interleucina-10
IM	Intramuscular
IV	Intravenoso
LPS	Lipopolissacarídeo
LPS/C	Grupo Lipopolissacarídeo/Cetamina
LTA	Ácido Lipoteicóico
NF-kB	Fator nuclear-Kb
NMDA	Receptor N-metil-D-aspartato
NO	Óxido Nítrico
PAMP	Padrões Moleculares Associados aos Patógenos
PAS	Pressão Arterial Sistólica

PG	Peptídeoglicano
PGE <sub>2</sub>	Prostaglandina E <sub>2</sub>
PPT	Proteína Plasmática Total
PVC	Pressão Venosa Central
TLR	Receptores Toll-Like
TNF-alfa	Fator de Necrose Tumoral-alfa
VG	Volume Globular
VGM	Voluma Globular Médio

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	21
<b>1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	23
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	28
2.1 OBJETIVOS GERAIS.....	28
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	28
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	29
3.1 ANIMAIS .....	29
3.2 INSTRUMENTAÇÃO.....	29
3.3 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL.....	30
3.4 MENSURAÇÃO DOS PARÂMETROS.....	32
3.4.1 Frequência Cardíaca (FC).....	32
3.4.2 Pressões Arterial Sistólica (PAS).....	32
3.4.3 Frequência Respiratória ( <i>f</i> ).....	32
3.4.4 Temperatura Retal (TR).....	32
3.4.5 Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ) e Interleucina-6 (IL-6).....	32
3.4.6 Glicemia.....	33
3.4.7 Lactato.....	33
3.4.8 Parâmetros Hematológicos.....	33
3.4.9 Bioquímica Sérica.....	34
3.4.10 Tempo para retorno as atividades normais.....	34
3.5 RESGATE.....	34
3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	34
<b>4 RESULTADOS</b> .....	36
4.1 RESULTADOS QUALITATIVOS.....	36
4.2 FREQUÊNCIA CARDÍACA.....	36
4.3 PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA.....	36
4.4 FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA.....	39

4.5 TEMPERATURA RETAL.....	39
4.6 LACTATO.....	39
4.7 GLICOSE.....	42
4.8 ERITRÓCITOS.....	43
4.9 HEMOGLOBINA.....	44
4.10 VOLUME GLOBULAR.....	45
4.11 VOLUME GLOBULAR MÉDIO.....	46
4.12 CONCENTRAÇÃO DE HEMOGLOBINA GLOBULAR MÉDIA.....	46
4.13 PLAQUETAS.....	46
4.14 LEUCÓCITOS.....	46
4.15 BASTONETES.....	46
4.16 NEUTRÓFILOS SEGMENTADOS.....	47
4.17 LINFÓCITOS.....	48
4.18 EOSINÓFILOS.....	52
4.19 BASÓFILOS.....	53
4.20 MONÓCITOS.....	53
4.21 URÉIA.....	53
4.22 ALANINA AMINOTRANSFERASE.....	54
4.23 CREATININA.....	54
4.24 FOSFATASE ALCALINA.....	54
4.25 PROTEÍNA TOTAL SÉRICA.....	55
4.26 ALBUMINA.....	57
4.27 GLOBULINA.....	57
4.28 COLESTEROL.....	57
4.29 TRIGLICERÍDEOS.....	57
4.30 TEMPO PARA RETORNO AS ATIVIDADES FISIOLÓGICAS.....	57
<b>5 DISCUSSÃO.....</b>	<b>60</b>
<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>67</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>68</b>

## INTRODUÇÃO

A endotoxemia e o choque endotoxêmico, são os problemas mais diagnosticados e com maiores dificuldades para tratamento nas unidades de terapia intensiva, superando uma mortalidade, de 30% (COSTELLO et al., 2004) até 79% (SERGEEFF et al., 2004), em gatos com sepse. A sepse tem sido associada a muitas condições, incluindo peritonite séptica, abscessos hepáticos, piotórax, pneumonia, pielonefrite, endocardite e piometra em felinos (BRADY et al., 2000; COSTELLO et al., 2004).

A endotoxemia é caracterizada por um aumento na produção de citocinas endógenas, incluindo o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6) e quimiocina-8 (CXCL-8) (TANIGUCHI & YAMAMOTO, 2005). Embora a produção de citocinas seja importante para o controle eficaz do crescimento e disseminação de patógenos invasores, a superprodução dessas é prejudicial para o hospedeiro, uma vez que pode levar à falência de múltiplos órgãos e morte. Sendo as responsáveis, pela patofisiologia do choque endotoxêmico e desenvolvimento das disfunções cardiovasculares, não somente as endotoxinas, mas também as citocinas liberadas em excesso (CAMPBELL, 2004). As complicações comumente encontradas na maioria das espécies que apresentam endotoxemia são disfunções cardíacas, febre, leucocitose, hipotensão grave, progressiva acidose metabólica e disfunção múltipla dos órgãos (PINSKY et al., 1993 [humanos]; BRADY et al., 2000 [gatos]; TANIGUCHI et al., 2004a [ratos]).

Em função das alterações celulares e sistêmicas provocadas pelo lipopolissacarídeo, a administração desta endotoxina é um modelo há muito utilizado devido à sua simplicidade e alta reprodutibilidade, mimetizando vários efeitos observados em pacientes sépticos (TITHERADGE, 1999). O LPS é o componente de maior virulência de bactérias Gram-negativas, e um dos mais potentes iniciadores da inflamação (TANIGUCHI, 2005). Segundo Stich & DeClue (2011), o LPS, provenientes de bactérias Gram-negativas, estimula significativamente a produção de TNF, IL-1 $\beta$  e CXCL-8 em gatos, sendo um indutor mais potente do que o ácido lipoteicóico, derivado de bactéria Gram-positivas, e o peptídeoglicano, proveniente de bactérias Gram-positiva e negativas.

Tem sido reportado em camundongos (TAKENAKA et al., 1994), humanos (KAWASAKI et al., 1999), ratos (TANIGUCHI et al., 2003b) e cães (DECLUE et al., 2008) que a cetamina, um fármaco antagonista de receptores NMDA (SILVA, 2010) possui efeito imunomodulatório nestas espécies, dose independente (TANIGUCHI et al., 2003b). Taniguchi et al. (2001), observaram efeito de manutenção dos parâmetros cardiovasculares da cetamina em ratos, por suas características simpatomiméticas (SILVA, 2010), tanto o tratamento prévio como após a indução da endotoxemia em ratos, entretanto, a cetamina prévia a indução da endotoxemia apresentou efeitos imunomodulatórios, diminuindo as curvas de atividade do TNF- $\alpha$  e da IL-6, efeitos estes, não observados no grupo que recebeu cetamina duas horas após a indução da endotoxemia. Estudos ainda mostram melhoras na ativação do NF-kB e das citocinas pró-inflamatórias em camundongos com endotoxemia experimental induzida, que receberam cetamina previamente a indução da endotoxemia (TANENAKA et al., 1994) e imediatamente após a indução dessa (SUN et al., 2004).

A regulação de moléculas inflamatórias, como por exemplo, quimiocinas, citocinas, óxido nítrico (NO) e prostaglandina E2, desempenham papel essencial no desenvolvimento da resposta inflamatória sistêmica durante a endotoxemia (BHATIA et al., 2004). Estudos, indicam que as terapias, que visam, à diminuição da expressão de moléculas inflamatórias, podem reduzir as sequelas patológicas ocasionadas pela sepse (CUNNEEN et al., 2004).

Com isso, este estudo busca agregar um maior conhecimento sobre a fase aguda da endotoxemia, pois a grande maioria dos estudos nesta espécie, traz informações de animais com o quadro já instalado, diferindo imensamente nas diversas alterações encontradas. Somado a isso, o desenvolvimento de novas terapias, contra esta patologia com alta mortalidade, poderá somar novas perspectivas para pacientes com endotoxemia ou também para aqueles que poderão desenvolvê-la.

## 1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A sepse/endotoxemia caracteriza-se pela resposta inflamatória do organismo a infecção, sendo denominada como tal em felinos, quando duas ou mais das alterações seguintes estejam presentes: 1) temperatura  $>39,7^{\circ}\text{C}$  ou  $<37,8^{\circ}\text{C}$ ; 2) frequência cardíaca  $>225\text{bpm}$  ou  $<140\text{bpm}$ ; 3) frequência respiratória  $>40\text{mpm}$ ; 3) contagem de leucócitos totais  $>19.500/\mu\text{L}$  ou  $<5.000/\mu\text{L}$ ; 4) bastonetes  $>5\%$  (COSTELLO, 2004). A indução da endotoxemia está associada muitas vezes a hipoperfusão tecidual, sendo que essa pode progredir para sepse grave, chegando até ao choque séptico; e neste âmbito, a perfusão tecidual cada vez estará ainda mais comprometida.

A resposta imune inata é responsável pelo processo inflamatório inicial na sepse (HENKIN et al., 2009). Ela é mediada pelos receptores de reconhecimento padrão, como os receptores Toll-like (TLR) e o CD14, que reconhecem os patógenos ou seus produtos, identificados como PAMPs (padrões moleculares associados a patógenos) (MEDZHITOV, 1998). Os TLR-2 reconhecem os peptidoglicanos das bactérias gram positivas, enquanto os lipopolissacarídeos (LPS) das bactérias gram negativas, são reconhecidos pelos TLR-4 (COHEN, 2002).

Nos últimos dez anos, os avanços nas áreas da biologia celular e molecular facilitaram o entendimento dos fatores envolvidos na sepse, ficando claro tanto o papel da agressão bacteriana como a resposta inflamatória do hospedeiro (LIMA et al., 2011). O estudo das bactérias e de seus efeitos deletérios no organismo humano tiveram grandes avanços no final do século XIX, quando os bacteriologistas passaram a estudar as substâncias excretadas por estes microorganismos. Estas substâncias, denominadas exotoxinas, tinham como ponto comum a inativação pelo aquecimento. Nesse período descobriu-se também que uma substância liberada pela lise bacteriana era resistente ao calor e se mostrava capaz de produzir efeitos biológicos importantes como febre e choque circulatório, sendo estas substâncias denominadas de endotoxinas (AKAMINE et al., 1999).

O LPS é o componente de maior virulência de bactérias gram-negativas, e um dos mais potentes iniciadores da inflamação (TANIGUCHI, 2005). Apesar da endotoxina permanecer intimamente associada à membrana externa da bactéria viva, ela é liberada quando ocorre rápida replicação, lise ou morte bacteriana como resultado da exposição a

toxinas ou antibióticos (OLSON et al., 1995). Além deste maior poder do LPS em induzir a endotoxemia, Dow et al. (1989), observaram que a maioria das bacteremias observadas nos gatos do estudo, foram provenientes de bactérias gram-negativas, indicando uma grande importância na melhor compreensão de afecções envolvendo estas bactérias. Durante a inflamação sistêmica ocasionada pelo LPS, há a produção de citocinas como: interferons, interleucinas, fator estimulador de colônias, TNF e fator de transformação de crescimento (NAOUM, 2001). As interleucinas são proteínas que têm uma célula primária de produção, entre as quais linfócitos, monócitos e macrófagos, contudo, também são produzidas por outras células, como fibroblastos, células da microglia, astrócitos e células do músculo liso. Ceccon (2003), afirma que essas não são estocadas previamente em suas células produtoras e, portanto, sempre que necessário, são sintetizadas e secretadas em resposta a um estímulo. Uma vez liberadas, têm uma vida-média curta, limitada à atividade biológica que possuem, entre estas atividades, uma das principais é a comunicação entre as células.

Estas citocinas são liberadas na circulação sistêmica induzindo uma sequência de respostas, conhecidas como reação de fase aguda, envolvendo diferentes sistemas homeostáticos, com o objetivo final de estabelecer estimulação rápida e intensa de uma resposta protetora (PALTRINIERI, 2007). Um dos principais aspectos da resposta de fase aguda é a modulação da síntese proteica pelos hepatócitos (CECILIANI et al., 2002). Como consequência, a concentração de algumas proteínas plasmáticas, que são chamadas de proteínas de fase aguda, pode variar mais de 25% em relação ao nível basal, sendo a modulação da produção de proteínas pelo fígado dependente da ação sinérgica das citocinas. Segundo Moura (2001), a regulação do processo inflamatório envolve equilíbrio entre as citocinas pró (interleucina-1, 2, 6, 7, 8 e TNF-alfa) e anti-inflamatórias (interleucina-4, 10 e 13).

O TNF- $\alpha$  é uma citocina pró-inflamatória produzida por diferentes células da linhagem monocítica/macrofágica, em resposta a determinados estímulos tóxico-infecciosos, induzindo a ativação e a estimulação celular, modulando mediadores inflamatórios, enzimas, proteínas de fase aguda, e ainda outras citocinas como interleucinas (IL-1, IL-6 e CXCL-8) (BEYAERT & FIERS, 1998). Uma vez liberado nos tecidos ou na circulação, o TNF- $\alpha$  age sobre os neutrófilos aumentando a atividade fagocítica, citotoxicidade e a produção do ânion superóxido e de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, além de estimular a degranulação e a aderência dessas células ao endotélio (BEYAERT & FIERS, 1998). Depois de ativada a fosfolipase A2 desencadeia a produção de fator de ativação plaquetária, aumenta a síntese de catecolaminas, induz a febre, a proteólise periférica, aumenta o influxo de aminoácidos para o fígado e a expressão de



antígenos de superfície das células endoteliais (BARTON et al., 1996, PALTRINIERI, 2007). A atividade sérica do TNF- $\alpha$  está relacionada com a elevação da temperatura corpórea, aumento da frequência cardíaca e da frequência e amplitude respiratória, diminuição da motilidade intestinal, sinais de depressão, neutropenia, imunoestimulação, dano isquêmico cerebral, mediação da resistência do hospedeiro a bactérias, ativação da proteína quinase C e aumento na expressão gênica para produção de interleucinas, interferon-gama e radicais livres (SILVEIRA, 2003). O TNF- $\alpha$  produz depressão do miocárdio através da atuação direta sobre canais de cálcio e diminuição da sensibilidade do miocárdio frente às catecolaminas (YOKOYAMA et al., 1993; KUMAR et al., 2000).

Alguns fatores influenciam a quantidade de TNF produzido em resposta ao LPS, sendo que a redução nas concentrações de TNF pode ser ocasionadas pela cetamina, glicocorticoides, pentoxifilina, ciclosporina, PGE<sub>2</sub> e inibidores da proteína quinase C (DECLUE et al., 2008). A interação entre fatores influenciam a biossíntese do TNF em vários estágios da doença. Assim, a produção de TNF e outras citocinas estão, indissociavelmente, ligadas ao equilíbrio de fatores anti e pró-inflamatórios que, quer para cima ou para baixo, regulam sua biossíntese (TRACEY & CERAMI, 1993).

A IL-6 é liberada sobre influência da IL-1 e TNF-alfa circulantes, estando fortemente relacionada à produção e liberação das proteínas de fase aguda dos hepatócitos (proteína reativa C e selectinas) podendo induzir febre e causar a liberação de hormônio adrenocorticotrófico (PALTRINIERI, 2008). Paltrinieri (2007) afirma que esta citocina foi detectada no soro humano depois de queimaduras, cirurgias eletivas e em pacientes sépticos, sendo que após cirurgias, a concentração de IL-6 no soro humano eleva-se dentro de duas a quatro horas após a incisão e a intensidade da resposta correlaciona-se com a duração da cirurgia. DeClue et al. (2009), após submeterem gatos a endotoxemia com a utilização de LPS em subdoses (2 $\mu$ g kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup>), detectaram aumento significativo a partir de 60 minutos, em relação ao momento basal, tendo seu pico de atividade 320 minutos após o início da infusão de LPS. A IL-6 pode ser um bom marcador de dano tecidual e seus níveis podem ser um prognóstico de choque séptico, pois existe uma correlação comprovada entre suas concentrações e o grau de gravidade do quadro clínico do paciente (ANCEL et al., 1997; HAUSER et al., 1998). A IL-6 atua sobre alguns órgãos envolvidos com a homeostase, como o sistema nervoso central, sistema nervoso autônomo e glândula adrenal, levando a letargia, anorexia, febre, hipotensão, aumento na expressão de TNF e dano isquêmico cerebral (ASHLEY, 2006).

Como a porção proteica não possui atuação patológica, o termo lipopolissacarídeo (LPS) passou a ser utilizado como sinônimo de endotoxina (ARAÚJO-FILHO et al., 2010). Ela é um componente da membrana externa da parede de bactérias gram negativas e composta por uma porção polissacarídica e uma lipídica (AKAMINE et al., 1999). Outros tipos de endotoxinas também são encontradas provenientes de outras origens como o ácido lipoteicóico (LTA) proveniente de bactérias gram positivas e o peptídeoglicano (PG), proveniente de bactérias gram positivas e negativas (STICH & DECLUE, 2011). Contudo, foi observada maior sensibilidade de gatos aos padrões moleculares associados ao patógeno (PAMP) oriundas de bactérias gram negativas, estimulando essas, maiores concentrações de TNF-alfa, IL-1 beta e CXCL-8. Ainda foi observado que a administração de LPS culminou com maiores valores dos parâmetros avaliados, sendo este o agente mais potente, seguido do LTA e depois do PG para indução da endotoxemia em gatos (STICH & DECLUE, 2011).

Sabe-se que a sepse pode ser desencadeada por inoculação de células viáveis ou somente do componente celular efetivamente responsável pela eclosão da sepse, as endotoxinas (PARKER, 2001). Dentre os muitos modelos propostos para reproduzir em animais os sinais de sepse estão: inoculação de bactéria ou endotoxina intravascular ou intraperitoneal, ligadura e perfuração de ceco, infecção de tecidos moles, modelos de pneumonia e de meningite (GARRIDO et al., 2004).

Os modelos de sepse que utilizam a administração endovenosa de endotoxinas ou de bactérias representam modelos sem foco infeccioso prévio (FREISE et al., 2001), com vantagens em relação ao controle preciso da dose de infusão e reprodutibilidade (LIMA et al., 2011). Conforme o relato de King & Gerring (1991), o LPS administrado por infusão intravenosa lenta, durante 15 minutos, não produz alterações de início abrupto e severo, como as provocadas pela injeção intravenosa em *bolus*. A diferença de resposta parece estar relacionada ao fato da infusão lenta permitir um tempo maior para a formação de complexos estáveis do LPS com lipoproteínas de alta densidade do plasma e células do sangue, retendo o LPS na circulação, retardando a interação com os receptores (MOORE, 2005). Os poucos estudos que avaliam sepse em felinos, são investigações clínicas retrospectivas ou estudos experimentais que, freqüentemente, quando empregados, resultaram em uma morte rápida do animal (DECLUE et al., 2009). Alguns estudos foram realizados com sucesso em gatos, através da utilização de subdoses de LPS ( $2\mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ ) em infusão contínua, por um período de quatro horas (DECLUE et al., 2009; SHARP et al., 2010). Esta metodologia evita armadilhas com bolus de LPS em altas doses como a inflamação aguda exagerada, resposta

hipodinâmica do sistema cardiovascular, produção maciça atípica de citocinas e mortalidade rápida (DEITCH, 1998, AKAMINE, 1999).

Alguns grupos farmacológicos utilizados na rotina anestésica, já possuem seus efeitos sobre o sistema imunológico bem elucidados, como os opióides (KRAYCHETE et al., 2006), benzodiazepínicos (HELMY, 2001; MONTEIRO et al., 2008), tiopental (LOOP et al., 2002), propofol (TANIGUCHI et al., 2000) entre outros; alterando as respostas fisiológicas ao lipopolissacarídeo (LPS) em modelos de choque séptico (VAN DER LINDEN, 1990) e expressão de citocinas induzidas por LPS em modelos de cultura de células sanguíneas de humanos (LARSEN, 1998). A dexmedetomidina, um fármaco alfa2-agonista utilizado neste estudo, ao contrário da cetamina, já possui seus efeitos anti-inflamatórios bem elucidados, atuando sobre a resposta do organismo submetido a endotoxemia de maneira positiva, diminuindo as concentrações de citocinas pró-inflamatórias e diminuindo a taxa de mortalidade em ratos (TANIGUCHI et al., 2004b)

As conhecidas ações anti-inflamatórias da cetamina, incluem a supressão das citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral (TNF), interleucina 1 e 6, além de genes como os responsáveis pela síntese de óxido nítrico e fator nuclear B (SAKAI, 2000; HOFF, 2001). Com isso, tem-se mostrado um agente benéfico, perante algumas alterações encontradas normalmente em animais endotoxêmicos como hipóxia tecidual, lesão pulmonar e choque circulatório, culminando em menores taxas de mortalidade (VAN DER LINDEN, 1990) (cães). Isto pode ser atribuído a grande gama de receptores que este fármaco interage no organismo, como receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), receptores de glutamato não relacionados aos receptores NMDA, receptores gabaérgicos, receptores colinérgicos nicotínicos e muscarínicos, receptores opióides, canais de sódio voltagem dependentes e canais de  $Ca^{+2}$  (RAINER et al., 1998).

Nossa hipótese é de que sejam encontrados resultados melhores nos animais que receberam cetamina previamente a endotoxemia, em relação àqueles que receberam essa após a indução da endotoxemia.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVOS GERAIS

Objetivou-se avaliar os efeitos anti-inflamatórios, cardiorrespiratórios, hematológicos e bioquímicos, em gatos submetidos à endotoxemia experimental com lipopolissacarídeo (LPS), tratamentos previamente ou tardiamente com cetamina em doses subanestésicas, simulando-se duas situações clínicas distintas: 1) o paciente admitido com quadro de endotoxemia já instalado e 2) o paciente submetido a cirurgia e que pode desenvolver endotoxemia tardia.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar os efeitos da cetamina em doses subanestésicas, previamente ou após a indução da endotoxemia, sobre a frequência cardíaca, pressão arterial sistólica, frequência respiratória, temperatura retal e hemograma de gatos submetidos à endotoxemia experimental;

Avaliar as alterações produzidas pela cetamina, previamente ou após a instituição da endotoxemia, nas concentrações de fator de necrose tumoral-alfa, interleucina-6, glicemia e lactato em gatos;

Avaliar a interferência da cetamina em doses subanestésicas, previamente ou após a indução da endotoxemia, sobre as funções hepática e renal;

Avaliar a interferência da cetamina em doses subanestésicas, previamente ou após a indução da endotoxemia, sobre a recuperação dos parâmetros clínicos (FC, PAS, *f* e TR), retorno à atividade, consumo de água e de comida em relação ao grupo controle.

### 3 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e de Bem Estar Animal - CETEA da Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC, sob protocolo número 1.36/11.

#### 3.1 ANIMAIS

Foram utilizados nove gatos machos castrados, sem raça definida, com peso médio de  $4,3 \pm 0,59$  Kg. Os animais foram provenientes de proprietários sendo, após realização da etapa experimental, devolvidos aos mesmos. Os animais foram classificados de acordo com a Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA) como pacientes ASA I, confirmado através da realização de exame clínico e exames complementares (hemograma, função renal, além de indicativos de lesão [alanina aminotransferase] e função hepática [fosfatase alcalina]). Todos os animais incluídos no estudo apresentavam os parâmetros clínicos e laboratoriais dentro dos valores considerados fisiológicos para espécie.

Os mesmos passaram por um período de adaptação de 60 dias para aclimatação, castração (45 antes do início do estudo), everminação e padronização dos cuidados, permanecendo em gaiolas individuais, recebendo ração comercial de boa qualidade, duas vezes ao dia e água “*ad libitum*”.

#### 3.2 INSTRUMENTAÇÃO

Precedendo o primeiro dia de estudo, os animais foram submetidos a jejum alimentar de 12 horas e hídrico de seis horas, sendo, após este período, administrado dexmedetomidina<sup>1</sup>  $5 \mu\text{g kg}^{-1}$  associado à butorfanol<sup>2</sup>  $0,3 \text{ mg kg}^{-1}$ , pela via intramuscular. Após 10 minutos da aplicação, os animais foram posicionados em decúbito dorsal e realizou-se tricotomia das regiões das veias jugulares, cefálicas e artéria digital palmar. Em ato contínuo, realizou-se

---

<sup>1</sup> Precedex®, Hospira, Inc. Lake Forest, Illinois, EUA.

<sup>2</sup> Torbugesic®, Fort Dodge Animal Health, Iowa, EUA.

botão anestésico com 0,25 ml de lidocaína<sup>3</sup> 2% e 0,25 ml de bupivacaína 0,5%<sup>4</sup>, ambos sem vasoconstritor, para introdução de um cateter venoso central Intracath<sup>5</sup> 22G na veia jugular, fixado através de pontos simples na pele e VETRAP, com o intuito da colheita de sangue para avaliação da concentração sérica do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), interleucina-6 (IL-6), hemograma, exames bioquímicos, glicemia e lactato. Um cateter angiocath<sup>6</sup> 22G, também foi introduzido na veia cefálica para posterior infusão dos tratamentos, fixado com auxílio de esparadrapo e VETRAP. Para manutenção dos cateteres, conectou-se um adaptador PRN<sup>7</sup> e realizou-se bolus de 0,5 ml de solução heparinizada 10 UI ml<sup>-1</sup>, três vezes ao dia. Após o término da instrumentação, foi aguardado um período mínimo de 16 horas para a recuperação completa dos animais.

### 3.3 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

No segundo dia de estudo, após jejum alimentar de 12 horas e hídrico de seis horas, os animais foram alocados aleatoriamente em três grupos: grupo lipopolissacarídeo (LPS, n=9), os quais receberam bolus de 0,05 ml kg<sup>-1</sup> de solução salina (NaCl 0,9%) pela via intravenosa (IV), seguida por infusão contínua de lipopolissacarídeo<sup>8</sup> (LPS), pela mesma via, na dose de 2  $\mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ , diluída em solução fisiológica 0,9%, na taxa de 2 ml kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup> por um período de quatro horas; grupo cetamina/lipopolissacarídeo (C/LPS, n=9), os quais receberam bolus de cetamina de 0,5 mg kg<sup>-1</sup>, IV, e, imediatamente após, foi dado início a infusão contínua de cetamina na dose de 10  $\mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$  associado ao LPS, na mesma seringa, na dose de 2  $\mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ , ambos diluídos em NaCl 0,9%, totalizando uma taxa de 2 ml kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup>, por duas horas, sendo, após este período, dado início a infusão apenas de LPS, na dose de 2  $\mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$  na mesma taxa, por mais duas horas; e grupo lipopolissacarídeo/cetamina (LPS/C, n=9), os quais receberam bolus de 0,05 ml kg<sup>-1</sup> de salina, seguida de infusão contínua de LPS na dose de 2  $\mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$  e taxa de 2 ml kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup> por um período de duas horas e, após este período, recebeu bolus de cetamina na dose de 0,5 mg kg<sup>-1</sup>, IV, e foi dado início a infusão contínua de cetamina 10  $\mu\text{g kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$  associado ao LPS na dose de 2  $\mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ , na mesma seringa, totalizando uma taxa de 2 ml kg<sup>-1</sup>

---

<sup>3</sup> Xylestesin® 2%, Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, Itapira, SP, Brasil.

<sup>4</sup> Neocaína® 0,5%, Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda, Itapira, SP, Brasil.

<sup>5</sup> Cateter Intravenoso Central Intracath (22G) Becton & Dickinson – Giromed – Campinas – SP – Brasil.

<sup>6</sup> BD Cateter Intravenoso Periférico Angiocath – Becton & Dickinson, Ind. Cirúrgica Ltda. - MG, Brasil.

<sup>7</sup> Adaptador PRN – Becton & Dickinson, Ind. Cirúrgica Ltda. – MG, Brasil.

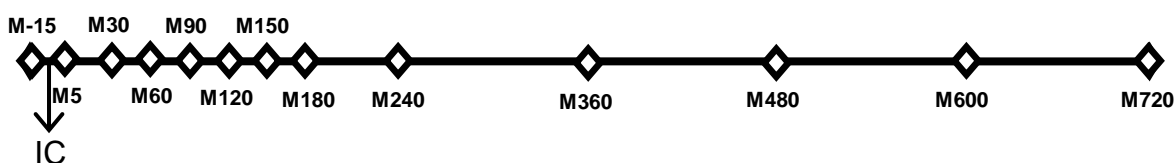
<sup>8</sup> Lipopolissacarídeo de Escherichia coli 0127:B8, Cód. L4516-1MG – Sigma Aldrich, Missouri, EUA.

$h^{-1}$ , por mais duas horas. Todos os tratamentos totalizaram quatro horas de infusão, pela mesma via IV, com a utilização da bomba de infusão (CM-510 Syringe Pump<sup>9</sup>).

A mensuração dos parâmetros foi realizada nos momentos: quinze minutos antes do início da infusão de LPS (M-15); cinco minutos após o início da infusão contínua de LPS (M5) e 30; 60; 90; 120; 150; 180; 240; 360; 480; 600 e 720 minutos após o início da infusão de LPS correspondendo a M30, M60, M90, M120, M150, M180, M240, M360, M480, M600 e M720, respectivamente (Figura 01). Após o fim da infusão contínua de LPS, foi retirado o cateter angiocath da veia cefálica e os animais foram monitorados até recuperação completa dos parâmetros clínicos (frequência cardíaca [FC], respiratória [*f*], pressão arterial sistólica [PAS] e temperatura retal [TR]), atitude, atividade e consumo de comida e água. Os animais foram ainda avaliados nos momentos M1440, M2880 e M4320, correspondendo a 24, 48 e 72 horas após o início da infusão contínua de LPS. Após a última avaliação dos parâmetros (M4320), foi aguardado um intervalo de 10 dias para nova avaliação clínica dos animais, utilizando-se os mesmos parâmetros para inclusão no estudo, e aguardado mais cinco dias para re-alocação dos animais nos outros grupos, sendo um estudo crossover entre os três tratamentos.

Após cada coleta de sangue, o volume total retirado foi repostado através do bolus, com o mesmo volume retirado, de solução fisiológica 0,9%, conforme metodologia de indução da endotoxemia utilizada por DECLUE et al., 2009.

**Figura 01** - Representação esquemática dos momentos da avaliação do efeito anti-inflamatório da cetamina em doses subanestésicas em gatos submetidos à endotoxemia experimental



M-15: basal; M5; M30; M60; M90; M120; M150; M180; M240; M360; M480; M600 e M720 correspondentes a 5, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 240, 360, 480, 600 e 720 minutos após início da infusão contínua de LPS.

**Legenda:** IC: Início da infusão contínua de LPS.

<sup>9</sup> Syringe Pump CM-510, Beijing Hongrunda Sci-Tech Development Co., Ltd.

### 3.4 MENSURAÇÃO DOS PARÂMETROS

#### 3.4.1 Frequência Cardíaca (FC)

A mensuração da frequência cardíaca (batimentos/minuto) foi realizada com auxílio de estetoscópio apoiado sobre o tórax, entre o 3º e 5º espaço intercostal nos momentos de M-15 até M4320.

#### 3.4.2 Pressão Arterial Sistólica (PAS)

A avaliação da pressão arterial sistólica (mmHg) foi realizada através do método indireto com auxílio do Doppler Vascular Portátil<sup>10</sup>, esfigmomanômetro e manguito adequados, nos momentos de M-15 até M4320.

#### 3.4.3 Frequência Respiratória (*f*)

A frequência respiratória (movimentos/minuto) foi obtida com auxílio de estetoscópio apoiado sobre o tórax, associada à movimentação do gradil costal, nos momentos de M-15 até M4320.

#### 3.4.4 Temperatura Retal (TR)

A temperatura retal (°C) foi avaliada com auxílio de termômetro digital introduzido no reto, com inclinação lateral para contato com a mucosa da região, nos momentos M-15 até M4320.

#### 3.4.5 Fator de Necrose Tumoral – Alfa (TNF- $\alpha$ ) e Interleucina-6 (IL-6)

Para mensuração das concentrações séricas do TNF- $\alpha$ , realizou-se a colheita de 2 ml de sangue nos tempos M-15, M30, M60, M90, M120, M180, M240, M360 e M480, e o mesmo volume de sangue para avaliação da IL-6 nos tempos M-15, M60, M120, M240, M360, M480 e M600, sendo ambos acondicionadas em tubos com ativador de coágulo e gel separador. Após 30 minutos foram acondicionadas em isopor com gelo, centrifugadas<sup>11</sup> a 3.000 rpm por 15 minutos na temperatura de 3°C, sendo o soro congelado a -20°C em duas alíquotas, e após congelamento, acondicionado em freezer a -80°C. Contudo, as análises destes parâmetros não foram realizadas pela dificuldade na aquisição dos kits de ELISA, sendo esses realizados posteriormente.

---

<sup>10</sup> Doppler Vascular Portatil Modelo 841-A, Parks Medical Electronics, Inc. Aloha, Oregon, U.S.A.

<sup>11</sup> Centrífuga Refrigerada Kontron, Modelo Hermle ZK-401, KONTRON HERMLE. Suíça.



#### 3.4.6 Glicemia

Os valores de glicemia (mg/dL) foram obtidos após colheita de 0,5 ml de sangue nos momentos M-15, M60, M120, M180 e M360, sendo, as amostras, acondicionadas em eppendorfs contendo fluoreto. Após homogeneização, as amostras foram encaminhadas para análise no laboratório de patologia clínica do Hospital Veterinário Lauro Ribas Zimmerman, no Centro de Ciências Agroveterinárias – CAV/UDESC. Após centrifugação (3000 rpm por 10 minutos), o plasma analisado com a utilização de kit (Bioclin<sup>®</sup>) no aparelho TP analyzer<sup>®</sup> – Thermo Plate.

#### 3.4.7 Lactato

As concentrações de lactato sanguíneo (mmol/L) foram obtidas após colheita de 0,5 ml de sangue nos momentos M-15, M120, M240 e M360, sendo, as amostras, acondicionadas em eppendorfs contendo fluoreto. Após homogeneização, as amostras foram encaminhadas para análise no laboratório de patologia clínica do Hospital Veterinário Lauro Ribas Zimmerman, no Centro de Ciências Agroveterinárias – CAV/UDESC. Após centrifugação (3000 rpm por 10 minutos), o plasma analisado com a utilização de kit (LabTest<sup>®</sup>) no aparelho TP analyzer<sup>®</sup> – Thermo Plate.

#### 3.4.8 Parâmetros Hematológicos

Foram colhidos amostras de 1 ml sangue, nos momentos M-15, M60, M120, M240, M360, M720, M1440, M2880 e M4320. As amostras foram acondicionadas em eppendorfs contendo EDTA e encaminhadas para análise no laboratório de Patologia Clínica do Hospital Veterinário Lauro Ribas Zimmerman, no Centro de Ciências Agroveterinárias – CAV/UDESC.

O esfregaço sanguíneo foi confeccionado logo após a coleta do sangue, sendo, fixado e corado com corante tipo Romanowsky (InstantProv<sup>12</sup>).

As contagens de eritrócitos e leucócitos foram realizadas em contador automático<sup>13</sup>, e a determinação da concentração de hemoglobina em hemoglobinômetro<sup>14</sup>. O hematócrito foi realizado pelo método do microhematócrito (JAIN, 1986) utilizando-se microcentrífuga<sup>15</sup>. A

---

<sup>12</sup> InstantProv, Newprov Produtos para Laboratório Ltda, Pinhais - Paraná.

<sup>13</sup> Contador Automático CC510, Celm Cia., Barueri, São Paulo.

<sup>14</sup> Hemoglobinômetro HB520, Celm Cia., Barueri, São Paulo.

<sup>15</sup> Microcentrífuga Spin 1000, MicroSpin.

contagem de plaquetas foi realizada em câmara de Neubauer, utilizando-se solução de oxalato de amônio 1% na diluição de 1:100.

A contagem diferencial de leucócitos foi realizada a partir de leitura com auxílio de microscópio óptico em esfregaço sanguíneo em lâmina corada pelo método Romanowsky. Foram avaliados também os índices hematimétricos (volume globular médio [VGM] e concentração de hemoglobina globular média [CHGM]).

#### 3.4.9 Bioquímica Sérica

Para análise dos parâmetros bioquímicos, realizou-se a colheita de 2mL de sangue venoso, nos momentos M-15, M60, M120, M360, M720, M1440, M2880 e M4320 que foram acondicionados em tubos (sem anticoagulante). Após completa coagulação os tubos foram centrifugados a uma velocidade de 3.000 rpm, por um período de 10 minutos. O soro foi separado e acondicionado em tubos tipo eppendorf e congelados a -20°C para posterior análise laboratorial, utilizando-se o aparelho semi-automático (TP analyzer® – Thermo Plate), com o auxílio de kits comerciais (Bioclin®).

Os exames realizados foram: Proteína Sérica Total, albumina (g/dL), colesterol (mg/dL), alanina aminotransferase (ALT – UI/L), fosfatase alcalina (FA – U/L), triglicerídeos, uréia (mg/dL) e creatinina (mg/dL).

#### 3.4.10 Tempo para retorno as atividades normais

Os animais foram avaliados após o término da infusão contínua de lipopolissacarídeo até o retorno as atividades fisiológicas, sendo considerado o momento exato do retorno, quando apresentassem as atitudes (após estimulação do animal), atividades como movimentação na baía, consumo de comida e água, exercidas anteriormente a indução da endotoxemia.

### 3.5 RESGATE

Quando ocorresse uma redução da pressão arterial sistólica inferior a 90 mmHg (SILVERSTEIN, 2009), durante todo o período experimental, caracterizando hipotensão, administrar-se-ia bolus de solução fisiológica 0,9% (10 ml kg<sup>-1</sup>) em cinco minutos. Se essa não apresenta-se aumento após 10 minutos da administração, administrar-se-ia, em infusão contínua, dopamina na dose de 10 µg kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup> por 60 minutos.

### 3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram apresentados como médias±desvio padrão. Para detectar diferenças das médias entre os grupos, foi utilizada a análise de variância de uma via, seguida pelo teste de Student-Newman-Keuls. Para detectar diferenças entre os momentos, dentro de cada grupo, foi utilizada a análise de variância com repetições múltiplas de uma via. As diferenças foram consideradas significativas quando  $P < 0,05$ .

## 4 RESULTADOS

### 4.1 RESULTADOS QUALITATIVOS

O peso médio dos animais no LPS, C/LPS e LPS/C foi de  $4,34\pm 0,60$  Kg,  $4,30\pm 0,59$  Kg e  $4,29\pm 0,59$  Kg, respectivamente, não havendo diferença entre tratamentos.

No C/LPS, 66,6% (6/9) dos animais apresentaram-se sedados após administração do bolus e início da infusão contínua de cetamina, não sendo observado o mesmo efeito de sedação nos animais que recebem os outros tratamentos. Todos os animais dos três tratamentos apresentaram-se apáticos após 90 minutos do início da infusão do lipopolissacarídeo.

Houve a necessidade do bolus resgate de solução salina em um animal do tratamento C/LPS e em um animal do LPS/C, no momento M360, devido a valores inferiores a 90 mmHg na pressão arterial sistólica, ambos retornando a valores maiores que o estipulado após 10 minutos da administração.

Todos os animais dos três grupos urinaram de duas a três vezes e apresentaram tremores musculares durante a infusão dos tratamentos, somado a isso 44,4% (4/9) dos animais de todos os grupos defecaram no mesmo período.

### 4.2 FREQUÊNCIA CARDÍACA (FC)

Observou-se aumento da frequência cardíaca em relação ao momento basal no LPS de M90 a M720, no C/LPS de M5 a M720 e no LPS/C de M60 a M720 (Tabela 01 e Gráfico 01).

Entre grupos, a FC apresentou maiores valores no C/LPS de M5 a M120, em comparação aos grupos LPS e LPS/C. O LPS também diferiu entre grupos, apresentando menores valores de M150 a M240 e M600 a M720, em relação aos grupos C/LPS e LPS/C.

### 4.3 PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (PAS)

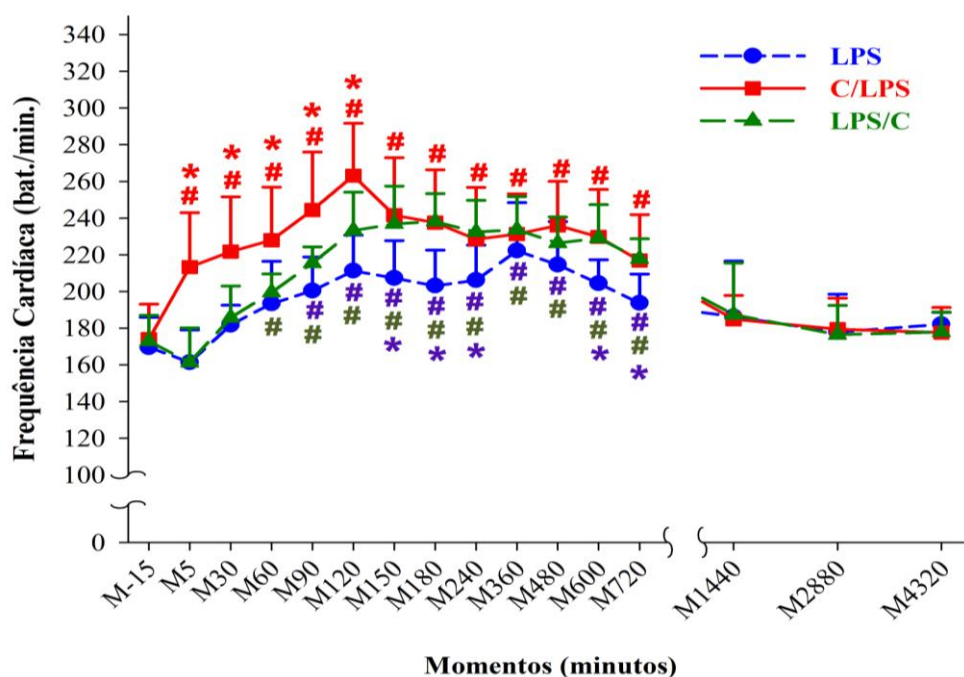
A pressão arterial sistólica apresentou valores menores que os observados em M-15 de M360 a M720 em todos os grupos (Tabela 02 e Gráfico 02).

**Tabela 01** - Valores médios e desvios-padrão da frequência cardíaca (bat./min.) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9)

	<b>M-15</b>	<b>M5</b>	<b>M30</b>	<b>M60</b>	<b>M90</b>	<b>M120</b>	<b>M150</b>	<b>M180</b>
<b>LPS</b>	169,5 ±16	161,3 ±17b	181,7 ±10b	193,4 ±23b	200,4 ±18Ab	211,3 ±19Ab	207,3 ±20Aa	203,1 ±19Aa
<b>C/LPS</b>	174 ±19	213,3 ±29Aa	221,7 ±29Aa	228 ±28Aa	244,4 ±31Aa	263,1 ±28Aa	241,5 ±31Ab	237,5 ±28Ab
<b>LPS/C</b>	172,8 ±14	161,3 ±18b	185,7 ±17b	199,5 ±10Ab	215,5 ±8Ab	233,3 ±20Ab	236,8 ±20Ab	238,2 ±15Ab
	<b>M240</b>	<b>M360</b>	<b>M480</b>	<b>M600</b>	<b>M720</b>	<b>M1440</b>	<b>M2880</b>	<b>M4320</b>
<b>LPS</b>	206,2 ±19Aa	222,2 ±26A	214,6 ±23A	204,4 ±12Aa	193,7 ±15Aa	186,2 ±30	177,7 ±20	182 ±6
<b>C/LPS</b>	228,4 ±28Ab	231,3 ±21A	236 ±24A	229,7 ±25Ab	216,8 ±25Ab	184,8 ±12	179,4 ±17	177 ±13
<b>LPS/C</b>	232,4 ±17Ab	233,7 ±17A	226,4 ±14A	229,1 ±18Ab	217,7 ±10Ab	187,3 ±28	176,4 ±15	177,7 ±10

Letra A na linha indica valor diferente de M-15, ANOVA Uma Via RM seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ ). Letra minúscula diferente nas colunas, dentro de cada variável, indica valor diferente entre grupos, ANOVA Uma Via seguida pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ ).

**Gráfico 01** - Variações da frequência cardíaca (bat./min.) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9). Estão representados as médias e desvios padrão. # Difere de M-15, ANOVA Uma Via RM, seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ ). \* Difere dos demais grupos, ANOVA Uma Via, seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ )

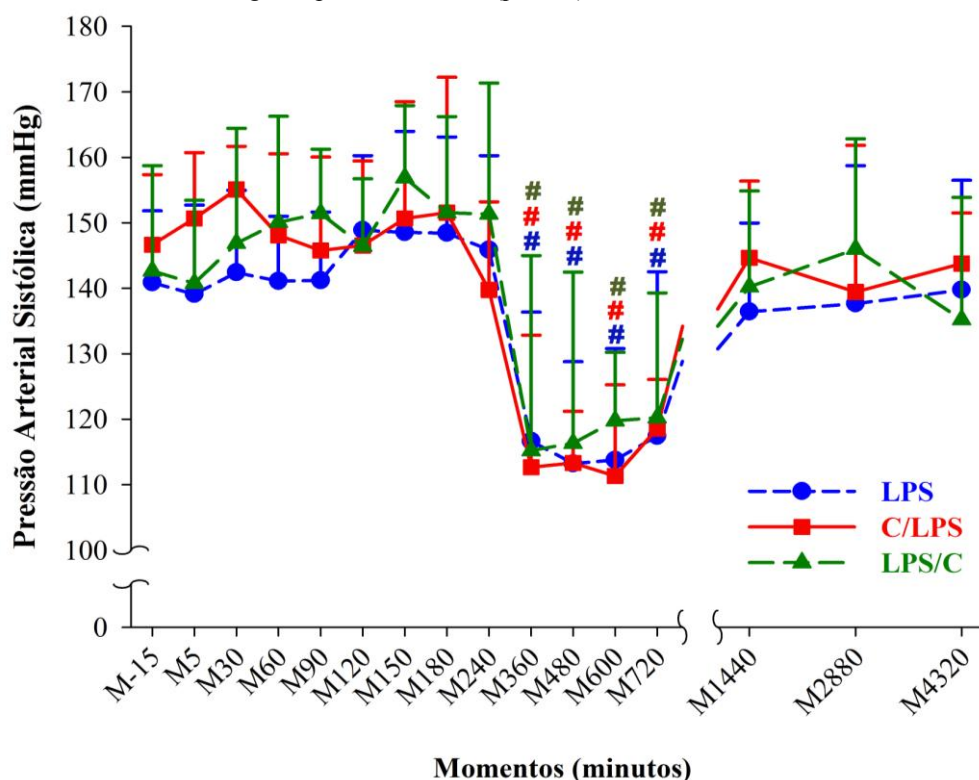


**Tabela 02** - Valores médios e desvios-padrão da pressão arterial sistólica (mmHg) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9)

	M-15	M5	M30	M60	M90	M120	M150	M180
<b>LPS</b>	140,8 ±11	139,1 ±13,6	142,4 ±12,5	141,1 ±10	141,2 ±11,1	148,8 ±11,3	148,5 ±15,4	148,4 ±14,6
<b>C/LPS</b>	146,6 ±10,6	150,6 ±10	155,1 ±6,5	148,1 ±12,4	145,7 ±14,2	146,5 ±13,8	150,6 ±17,8	151,5 ±20,6
<b>LPS/C</b>	142,6 ±16	139,1 ±13,7	146,8 ±17,5	150,1 ±16,1	151,4 ±10,7	146,4 ±10,2	156,8 ±11	151,5 ±14,6
	<b>M240</b>	<b>M360</b>	<b>M480</b>	<b>M600</b>	<b>M720</b>	<b>M1440</b>	<b>M2880</b>	<b>M4320</b>
<b>LPS</b>	145,8 ±14,3	116,6 ±19,6A	113,2 ±15,5A	113,7 ±17A	117,4 ±25A	136,4 ±13,5	134,3 ±22,9	139,7 ±16,7
<b>C/LPS</b>	139,7 ±13,4	112,6 ±20,1A	113,3 ±8,8A	111,3 ±13,9A	118,5 ±7,5A	144,6 ±11,7	139,4 ±22,4	143,7 ±7,7
<b>LPS/C</b>	151,3 ±20	115,2 ±29A	116,3 ±26,1A	119,7 ±10,4A	120,2 ±19,1A	140,2 ±14,6	146 ±16,8	135,2 ±18,6

Letra A na linha indica valor diferente de M-15, ANOVA Uma Via RM seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ ).

**Gráfico 02** - Variações da pressão arterial sistólica (mmHg) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9). Estão representados as médias e desvios padrão. # Difere de M-15, ANOVA Uma Via RM, seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ )



#### 4.4 FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA (*f*)

Não houveram diferenças nos valores de frequência respiratória entres tempos, em relação ao momento basal, assim como entre tratamentos em todos os grupos (Tabela 03).

**Tabela 03** - Valores médios e desvios-padrão da frequência respiratória (mov./min.) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9)

	<b>M-15</b>	<b>M5</b>	<b>M30</b>	<b>M60</b>	<b>M90</b>	<b>M120</b>	<b>M150</b>	<b>M180</b>
<b>LPS</b>	30,4	30,8	30,2	32,8	35,3	32,3	29,3	30,4
	±2,7	±4,8	±7,2	±6,2	±10,1	±7,6	±7,4	±4,2
<b>C/LPS</b>	33,3	38,4	30,2	35,7	38,6	36,4	36,6	34,2
	±11,6	±9,1	±7,6	±7,5	±9,5	±8,5	±12	±9,8
<b>LPS/C</b>	36,4	32,4	33,1	34,2	33,6	36,7	33,8	29,1
	±10,2	±6,4	±8,5	±8,5	±10,1	±9,1	±9,5	±6,4
	<b>M240</b>	<b>M360</b>	<b>M480</b>	<b>M600</b>	<b>M720</b>	<b>M1440</b>	<b>M2880</b>	<b>M4320</b>
<b>LPS</b>	32,8	35,7	36,8	30,2	33,7	34,6	36,4	39,5
	±7,1	±8,3	±9,9	±4	±8,5	±7,2	±8,5	±7,6
<b>C/LPS</b>	31,1	34,6	32,4	36	35,7	35,1	34,2	38,2
	±6,5	±7,4	±7,6	±12,1	±11,5	±7,1	±8,2	±6,9
<b>LPS/C</b>	32,4	32	32,9	30,2	31,6	33,3	32,4	34,2
	±7,9	±7	±8,1	±4,5	±6,4	±4	±5,4	±5,6

#### 4.5 TEMPERATURA RETAL (TR)

Os valores de temperatura retal apresentaram-se aumentados a partir de M60 até M600 em todos os grupos (Tabela 04 e Gráfico 03), em relação aos valores basais.

#### 4.6 LACTATO

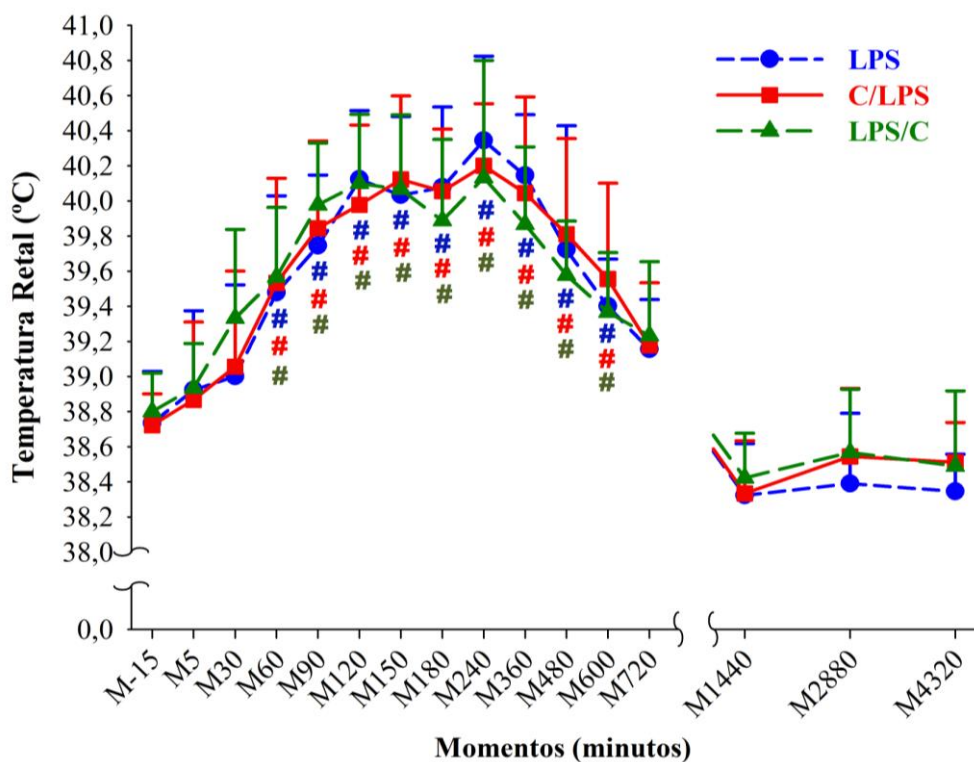
Houve aumento dos valores de lactato nos três tratamentos de M120 a M360, em relação a M-15 (Tabela 05 e Gráfico 04).

**Tabela 04** - Valores médios e desvios-padrão da temperatura retal (°C) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9)

	M-15	M5	M30	M60	M90	M120	M150	M180
<b>LPS</b>	38,7	38,9	39	39,4	39,7	40,1	40	40
	±0,2	±0,4	±0,5	±0,5A	±0,4A	±0,3A	±0,4A	±0,4A
<b>C/LPS</b>	38,7	38,8	39	39,5	39,8	39,9	40,1	40
	±0,1	±0,4	±0,5	±0,6A	±0,5A	±0,4A	±0,4A	±0,3A
<b>LPS/C</b>	38,8	38,9	39,3	39,5	39,9	40,1	40	38,8
	±0,2	±0,2	±0,5	±0,3A	±0,3A	±0,3A	±0,4A	±0,4A
<b>LPS</b>	<b>M240</b>	<b>M360</b>	<b>M480</b>	<b>M600</b>	<b>M720</b>	<b>M1440</b>	<b>M2880</b>	<b>M4320</b>
	40,3	40,1	39,7	39,4	39,1	38,3	38,3	38,3
<b>C/LPS</b>	40,2	40	39,8	39,5	39,1	38,3	38,5	38,5
	±0,3A	±0,5A	±0,5A	±0,5A	±0,3	±0,3	±0,3	±0,2
<b>LPS/C</b>	40,1	39,8	39,5	39,3	39,2	38,4	38,5	38,4
	±0,6A	±0,4A	±0,3A	±0,3A	±0,4	±0,2	±0,3	±0,4

Letra A na linha indica valor diferente de M-15, ANOVA Uma Via RM seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ ).

**Gráfico 03** - Variações da temperatura retal (°C) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9). Estão representados as médias e desvios padrão. # Difere de M-15, ANOVA Uma Via RM, seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ )



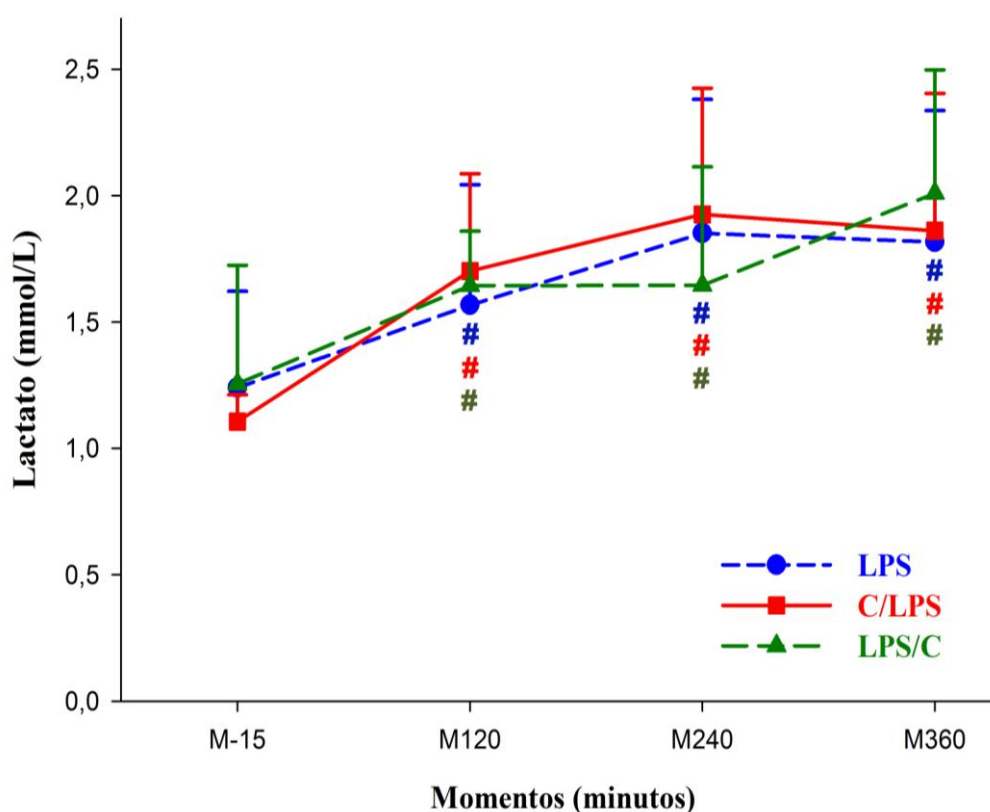


**Tabela 05** - Valores médios e desvios-padrão do lactato (mmol/L) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9)

	<b>M-15</b>	<b>M120</b>	<b>M240</b>	<b>M360</b>
<b>LPS</b>	1,24 ±0,38	1,56 ±0,47A	1,85 ±0,52A	1,81 ±0,52A
<b>C/LPS</b>	1,10 ±0,10	1,70 ±0,38A	1,92 ±0,5A	1,86 ±0,54A
<b>LPS/C</b>	1,25 ±0,46	1,64 ±0,21A	1,64 ±0,46A	2 ±0,48A

Letra A na linha indica valor diferente de M-15, ANOVA Uma Via RM seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ ).

**Gráfico 04** - Variações do lactato (mmol/L) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9). Estão representados as médias e desvios padrão. # Difere de M-15, ANOVA Uma Via RM, seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ )



## 4.7 GLICOSE

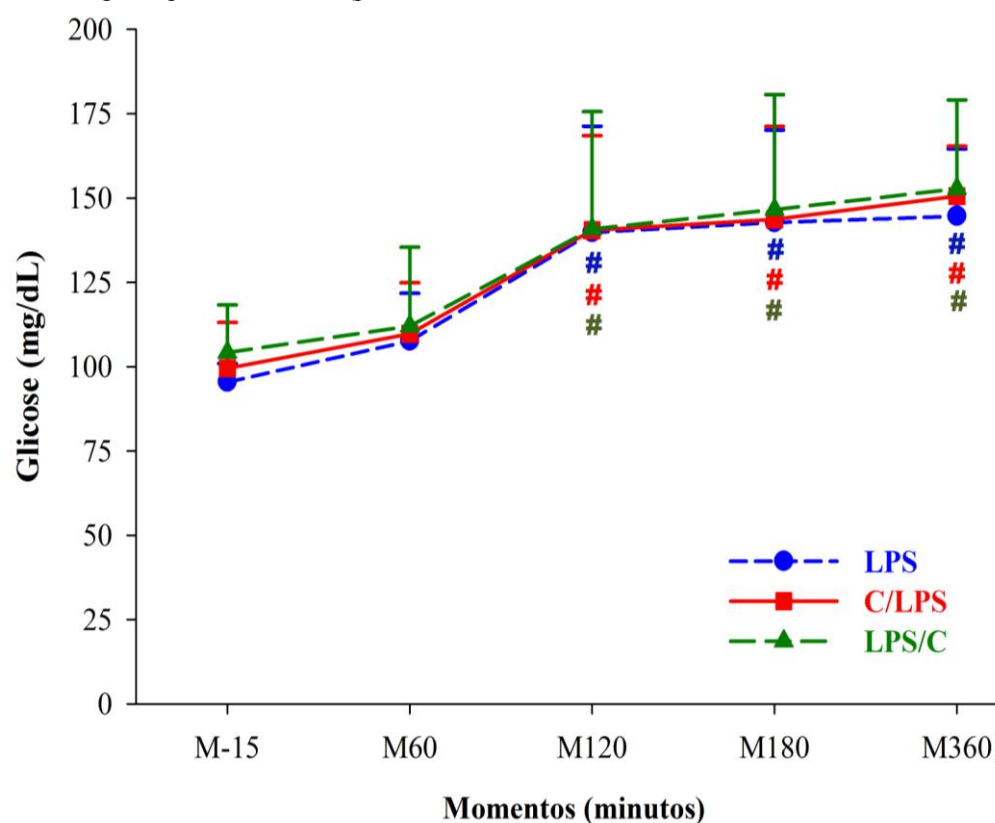
Os valores de glicose apresentaram-se maiores a partir de M120 até M360 em todos os grupos, em relação ao momento basal (Tabela 06 e Gráfico 05).

**Tabela 06** - Valores médios e desvios-padrão da concentração sanguínea de glicose (mg/dL) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9)

	<b>M-15</b>	<b>M60</b>	<b>M120</b>	<b>M180</b>	<b>M360</b>
<b>LPS</b>	95,5 ±5,4	107,6 ±14,1	139,8 ±31,4A	142,7 ±27,3A	144,6 ±19,8A
<b>C/LPS</b>	99 ±13,6	109 ±15,1	140 ±28A	143 ±27,5A	150 ±14,7A
<b>LPS/C</b>	104 ±14	112 ±23,3	140 ±34,7A	146 ±34A	149 ±28,3A

Letra A na linha indica valor diferente de M-15, ANOVA Uma Via RM seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ ).

**Gráfico 05** - Variações da glicose (mg/dL) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9). Estão representados as médias e desvios padrão. # Difere de M-15, ANOVA Uma Via RM, seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ )



## 4.8 ERITRÓCITOS

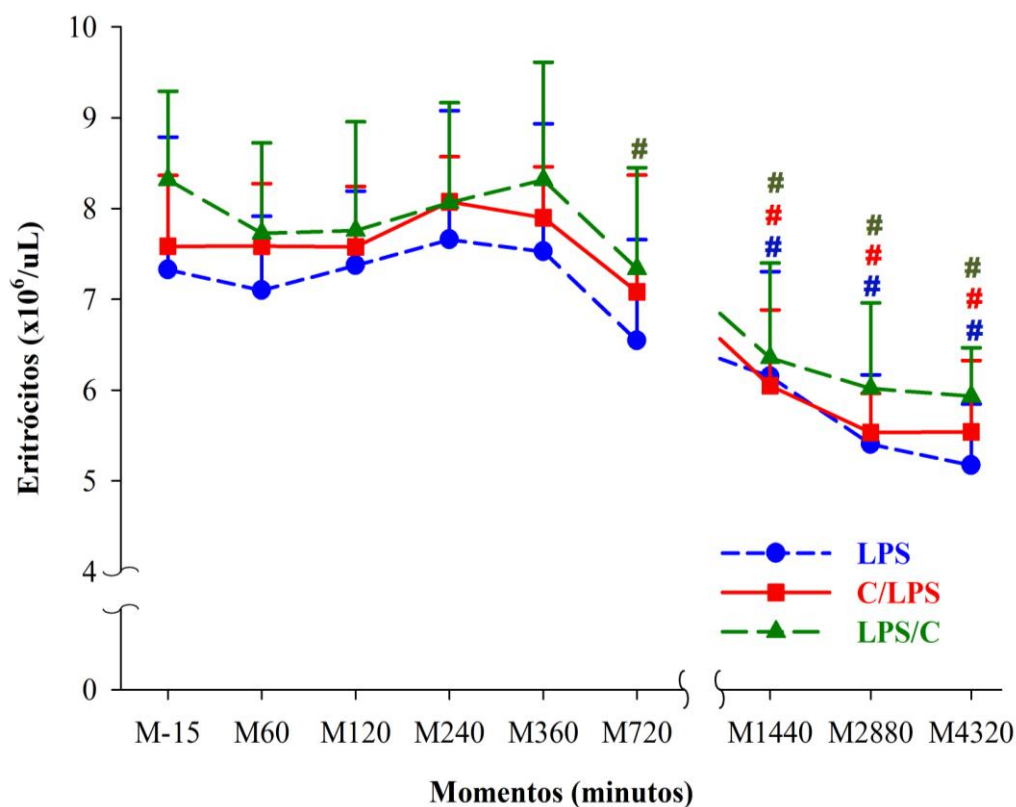
Observou-se diminuição na contagem eritrocitária a partir de M720, no LPS/C, e a partir de M1440, no LPS e C/LPS, até M4320 em todos os grupos, em relação aos valores basais (Tabela 07 e Gráfico 06).

**Tabela 07** - Valores médios e desvios-padrão dos eritrócitos ( $\times 10^6/\mu\text{L}$ ) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9)

	M-15	M60	M120	M240	M360	M720	M1440	M2880	M4320
<b>LPS</b>	7,32 $\pm 1,46$	7,1 $\pm 0,81$	7,37 $\pm 0,81$	7,65 $\pm 1,42$	7,52 $\pm 1,40$	6,54 $\pm 1,11$	6,15 $\pm 1,15A$	5,40 $\pm 0,76A$	5,16 $\pm 0,67A$
<b>C/LPS</b>	7,58 $\pm 0,78$	7,58 $\pm 0,68$	7,57 $\pm 0,66$	8,07 $\pm 0,49$	7,9 $\pm 0,65$	7,08 $\pm 1,28$	6,05 $\pm 0,83A$	5,53 $\pm 0,43A$	5,53 $\pm 0,78A$
<b>LPS/C</b>	8,31 $\pm 0,97$	7,72 $\pm 0,99$	7,76 $\pm 1,19$	8,06 $\pm 1,10$	8,31 $\pm 1,29$	7,33 $\pm 1,11A$	6,35 $\pm 1,04A$	6,02 $\pm 0,94A$	5,93 $\pm 0,53A$

Letra A na linha indica valor diferente de M-15, ANOVA Uma Via RM seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ ).

**Gráfico 06** - Variações dos eritrócitos ( $\times 10^6/\mu\text{L}$ ) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9). Estão representados as médias e desvios padrão. # Difere de M-15, ANOVA Uma Via RM, seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ )



## 4.9 HEMOGLOBINA

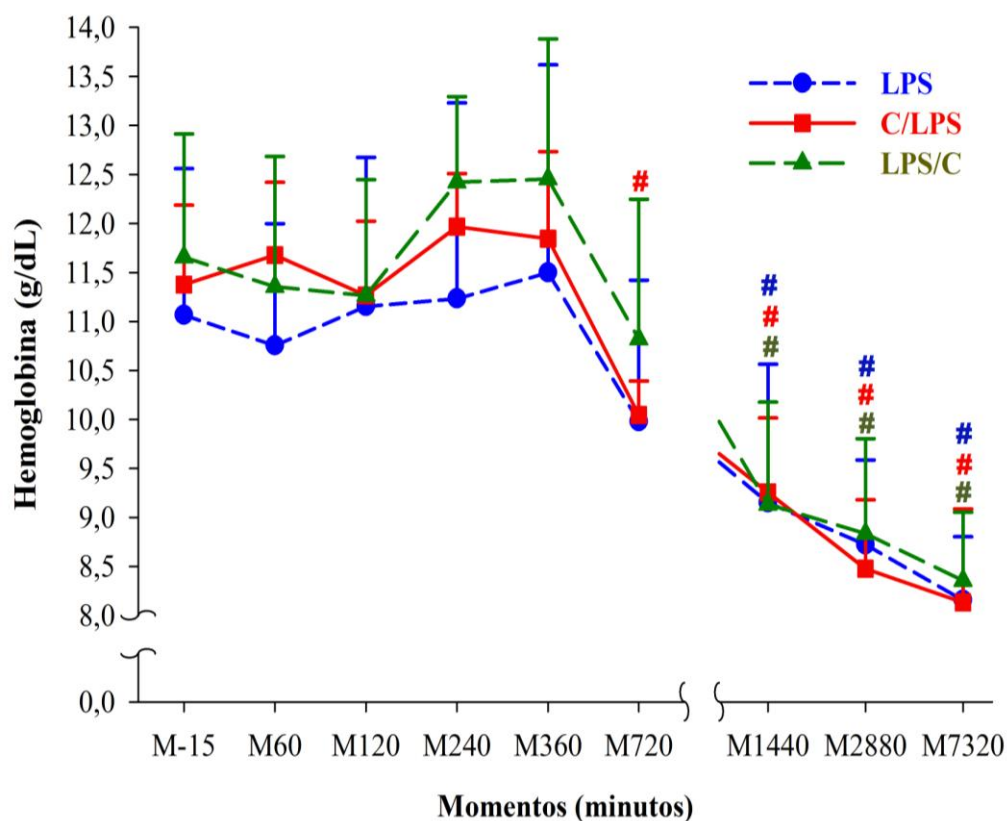
Houve diminuição nos valores de hemoglobina a partir de M720, no C/LPS, e M1440 no LPS e LPS/C, até M4320, em relação ao momento basal (Tabela 08 e Gráfico 07).

**Tabela 08** - Valores médios e desvios-padrão da hemoglobina (g/dL) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9)

	M-15	M60	M120	M240	M360	M720	M1440	M2880	M4320
<b>LPS</b>	11 ±1,4	10,7 ±1,2	11,1 ±1,5	11,2 ±1,9	11,5 ±2,1	9,9 ±1,4	9,1 ±1,4A	8,7 ±1,3A	8,1 ±0,8A
<b>C/LPS</b>	11,3 ±0,8	11,6 ±0,7	11,2 ±0,7	11,9 ±0,5	11,8 ±0,8	10 ±0,3A	9,2 ±0,7A	8,4 ±0,7A	8,1 ±0,9A
<b>LPS/C</b>	11,6 ±1,2	11,3 ±1,3	11,2 ±1,1	12,4 ±0,8	12,4 ±1,4	10,8 ±1,4	9,1 ±1A	8,8 ±0,9A	8,3 ±0,6A

Letra A na linha indica valor diferente de M-15, ANOVA Uma Via RM seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ ).

**Gráfico 07** - Variações da hemoglobina (g/dL) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9). Estão representados as médias e desvios padrão. # Difere de M-15, ANOVA Uma Via RM, seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ )



## 4.10 VOLUME GLOBULAR (VG)

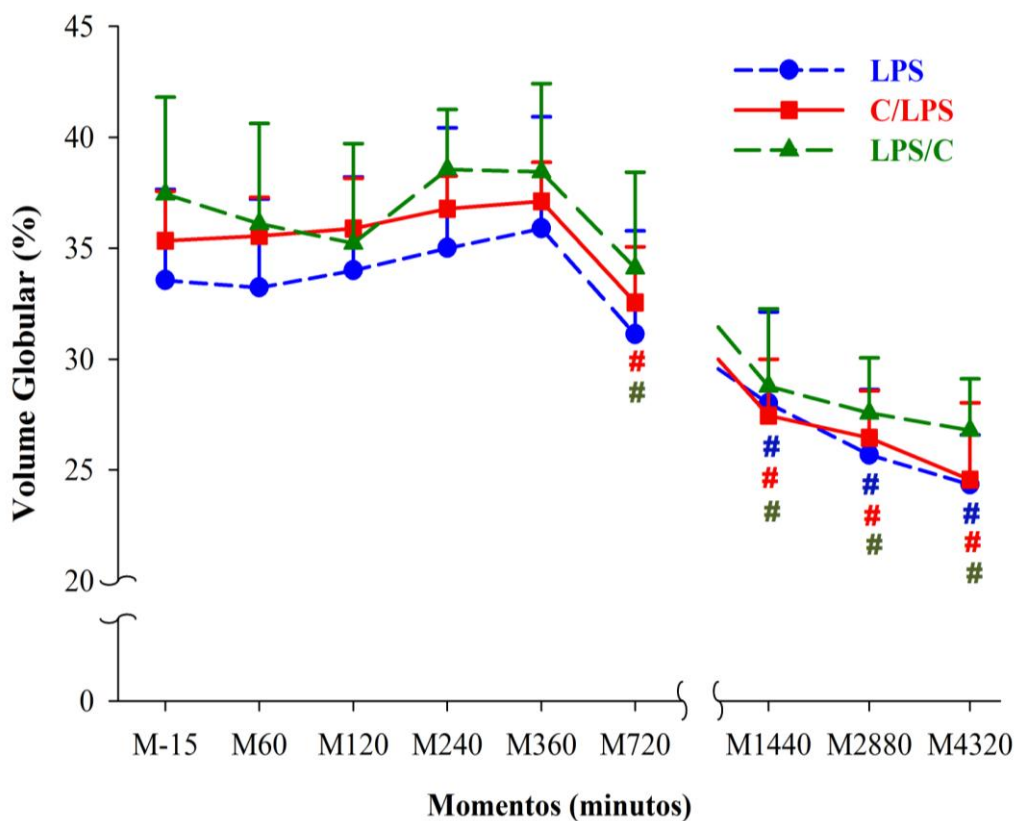
Nos grupos C/LPS e LPS/C, houve diminuição nos valores de volume globular a partir de M720 e no LPS a partir de M1440 até M4320, em relação a M-15 (Tabela 09 e Gráfico 08).

**Tabela 09** - Valores médios e desvios-padrão do volume globular (%) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9)

	M-15	M60	M120	M240	M360	M720	M1440	M2880	M4320
<b>LPS</b>	33,5 ±4	33,2 ±4	34 ±4,2	35 ±5,4	35,8 ±5	31,1 ±4,6	28 ±4,1A	25,6 ±2,9A	24,3 ±2,2A
<b>C/LPS</b>	35,3 ±2,2	35,5 ±1,7	35,8 ±2,2	36,7 ±1,4	37,1 ±1,7	32,5 ±2,5A	27,4 ±2,5A	26,4 ±2,1A	24,5 ±3,4A
<b>LPS/C</b>	37,4 ±4,3	36,1 ±4,5	35,2 ±4,4	39,6 ±3,6	38,4 ±3,9	34,1 ±4,3A	28,7 ±3,4A	27,5 ±2,5A	26,7 ±2,3A

Letra A na linha indica valor diferente de M-15, ANOVA Uma Via RM seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ ).

**Gráfico 08** - Variações do volume globular (%) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9). Estão representados as médias e desvios padrão. # Difere de M-15, ANOVA Uma Via RM, seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ )



#### 4.11 VOLUME GLOBULAR MÉDIO (VGM)

Não foram observadas diferenças significativas deste parâmetro entre momentos, dentro de cada grupo, assim como entre grupos (Tabela 10).

#### 4.12 CONCENTRAÇÃO DE HEMOGLOBINA GLOBULAR MÉDIA

Não foram observadas diferenças significativas deste parâmetro entre momentos, dentro de cada grupo, assim como entre grupos (Tabela 10).

#### 4.13 PLAQUETAS

Não houveram diferenças desta variável em relação ao momento basal entre tempos, assim como entre grupos (Tabela 10).

#### 4.14 LEUCÓCITOS

Os valores de leucócitos apresentaram-se menores a partir de M60 até M360 (Tabela 11 e Gráfico 09), em relação aos valores basais, aumentando em M720 até valores significativamente maiores ao mesmo momentos (M-15).

#### 4.15 BASTONETES

Os valores dos bastonetes apresentaram-se aumentados de M360 até M720, nos grupos C/LPS e LPS/C e apenas em M720 no LPS, em relação ao momento basal (Tabela 12 e Gráfico 10).

## 4.16 NEUTRÓFILOS SEGMENTADOS

Foram observados valores de neutrófilos segmentados menores de M60 a M240, em relação ao momento basal, em todos os grupos. Valores maiores, ao mesmo momento (M-15), foram observados em M720 e M1440 (Tabela 13 e Gráfico 11) em todos os grupos. Foi observado também à presença de neutrófilos tóxicos em 66,6, 33,3 e 22,2% dos animais dos grupos LPS, C/LPS e LPS/C, respectivamente, em M720.

**Tabela 10** - Valores médios e desvios-padrão do volume globular médio (fL), concentração de hemoglobina globular média (%) e plaquetas ( $\times 10^3 u/L$ ) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9)

		M-15	M60	M120	M240	M360	M720	M1440	M2880	M4320
VGM (fL)	LPS	46,6	46,8	46,1	46,1	48,1	47,7	45,9	47,8	47,5
		$\pm 5,8$	$\pm 4$	$\pm 3,5$	$\pm 4,2$	$\pm 3,4$	$\pm 3,5$	$\pm 3,3$	$\pm 3,9$	$\pm 4,9$
	C/LPS	46,9	47,2	47,8	45,7	47,1	46,8	45,4	48	45
		$\pm 4,4$	$\pm 4,3$	$\pm 3,4$	$\pm 3,8$	$\pm 3,4$	$\pm 6,3$	$\pm 6,1$	$\pm 2,9$	$\pm 2,1$
	LPS/C	45,1	46,8	45,6	49,1	45,4	48,1	45,8	46,1	46,5
		$\pm 3,1$	$\pm 4,1$	$\pm 3,4$	$\pm 3,5$	$\pm 5,7$	$\pm 4,3$	$\pm 4,3$	$\pm 3,8$	$\pm 3,5$
CHGM (%)	LPS	32,6	32,4	32,8	32	31,8	32,1	32,6	31,9	32,8
		$\pm 0,8$	$\pm 1,1$	$\pm 2,1$	$\pm 1,5$	$\pm 1,7$	$\pm 1,2$	$\pm 1,6$	$\pm 1,5$	$\pm 1,7$
	C/LPS	32,2	32,8	31,1	32,5	31,8	31,9	33,1	32,1	33,3
		$\pm 1,9$	$\pm 1,5$	$\pm 0,4$	$\pm 1,1$	$\pm 1,4$	$\pm 1,7$	$\pm 1,7$	$\pm 1,5$	$\pm 1,8$
	LPS/C	31,3	31,4	32,1	31,4	32,4	31,7	31,6	32,1	31,5
		$\pm 0,8$	$\pm 1,1$	$\pm 1,5$	$\pm 2,3$	$\pm 1,7$	$\pm 1,4$	$\pm 0,9$	$\pm 1,1$	$\pm 0,5$
Plaquetas ( $\times 10^3 u/L$ )	LPS	438,2	452,4	427,8	378,2	418,3	434,2	398,5	373,3	400,7
		$\pm 94,5$	$\pm 81$	$\pm 68,1$	$\pm 69,3$	$\pm 71$	$\pm 45$	$\pm 56$	$\pm 62,1$	$\pm 41,5$
	C/LPS	418,3	439,5	410,7	384,6	428	409,8	380,7	357,7	393
		$\pm 111$	$\pm 112,7$	$\pm 78,1$	$\pm 107,6$	$\pm 101$	$\pm 30,3$	$\pm 31,4$	$\pm 59,2$	$\pm 68,6$
	LPS/C	443,2	426,8	403,2	401,3	410,8	399,1	376	349,8	380,1
		$\pm 56,8$	$\pm 68,6$	$\pm 30,7$	$\pm 48,6$	$\pm 64,8$	$\pm 39,5$	$\pm 62$	$\pm 57$	$\pm 25,4$

## 4.17 LINFÓCITOS

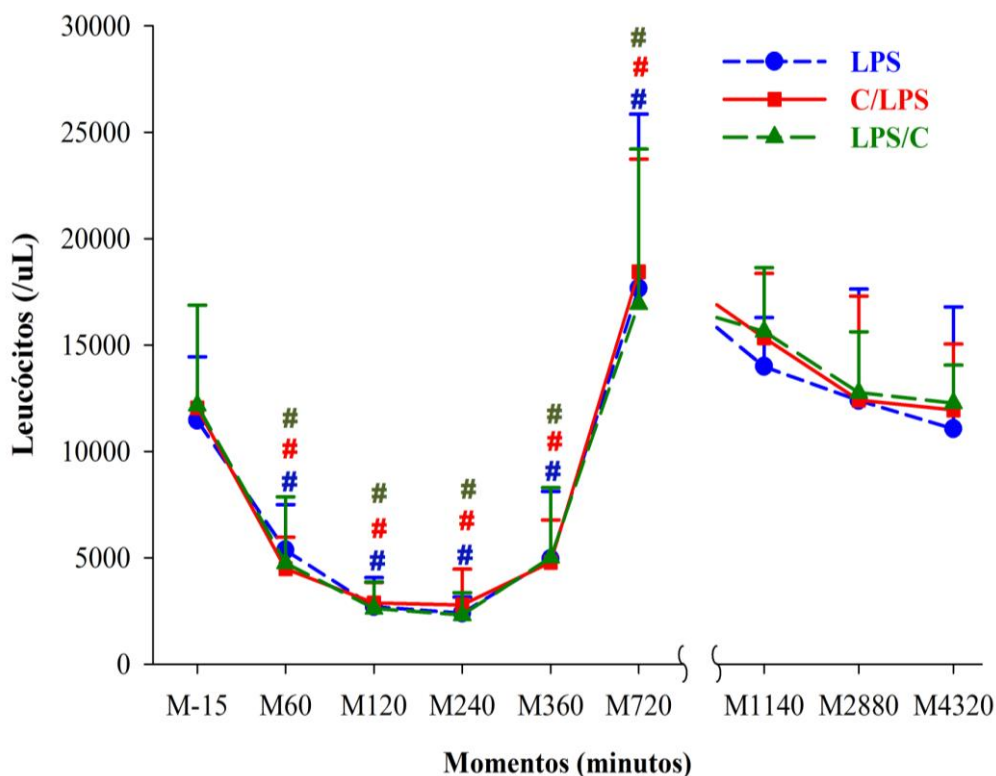
De M120 a M720, os valores de linfócitos apresentaram-se menores em todos os tratamentos em relação ao momento M-15 como observado na Tabela 14 e Gráfico 12.

**Tabela 11** - Valores médios e desvios-padrão da contagem de leucócitos (/uL) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9)

Grupos	M-15	M60	M120	M240	M360	M720	M1440	M2880	M4320
LPS	11450± 2999	5349± 2147A	2696± 1374A	2389± 767A	4942± 3171A	17662± 8190A	13989± 2302	12386± 5244	11050± 5748
	12038± 4843	4486± 1478A	2872± 967A	2781± 1685A	4787± 1988A	18442± 5294A	15347± 3021	12407± 4898	11939± 3115
LPS/C	12166± 4707	4744± 3116A	2611± 253A	2305± 1051A	5012± 3283A	16941± 7269A	15644± 2999	12752± 2871	12265± 1793

Letra A na linha indica valor diferente de M-15, ANOVA Uma Via RM seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ ).

**Gráfico 09** - Variações dos leucócitos (/uL) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9). Estão representados as médias e desvios padrão. # Difere de M-15, ANOVA Uma Via RM, seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ )



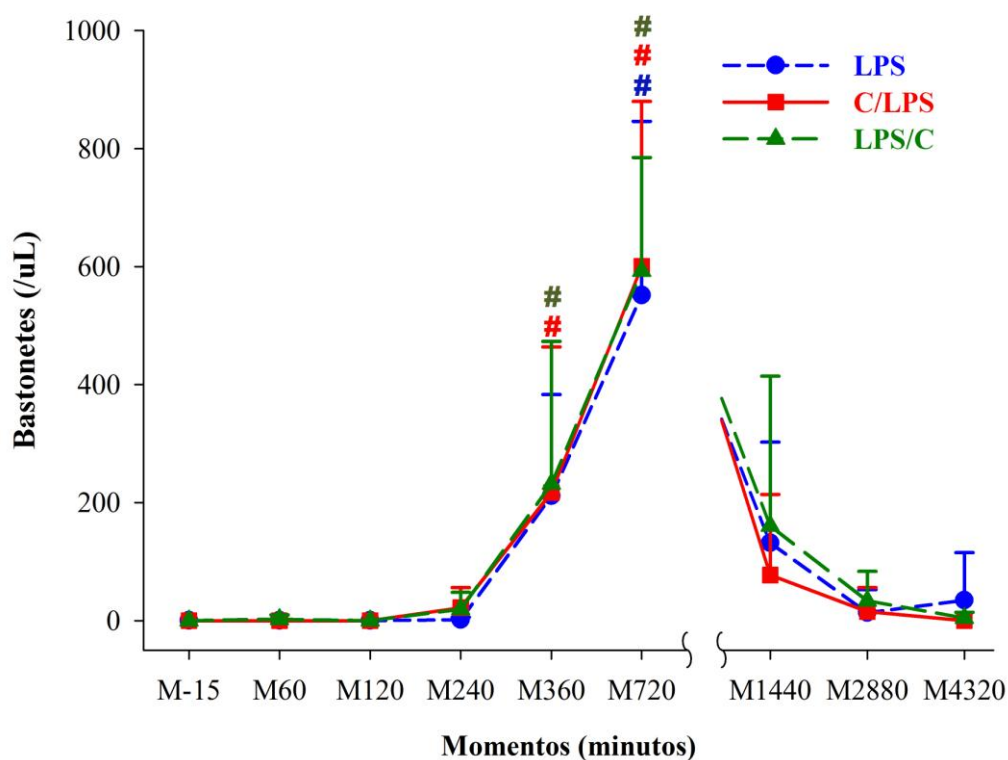


**Tabela 12** - Valores médios e desvios-padrão da contagem de bastonetes (/uL) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9)

	M-15	M60	M120	M240	M360	M720	M1440	M2880	M4320
<b>LPS</b>	0	0	0	1,4 ±4,3	211,2 ±171,7	639,2 ±386A	131,3 ±171,1	13,2 ±39,6	34,4 ±80,7
<b>C/LPS</b>	0	0	0	21,7 ±34,3	217 ±247A	600,7 ±280A	77,2 ±136,7	15,3 ±40,6	0
<b>LPS/C</b>	0	2,4 ±7,3	0	19,2 ±28,8	231,7 ±242A	592,5 ±193A	160,6 ±253,4	33,4 ±50	4,2 ±9,8

Letra A na linha indica valor diferente de M-15, ANOVA Uma Via RM seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ ).

**Gráfico 10** - Variações dos bastonetes (/uL) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9). Estão representados as médias e desvios padrão. # Difere de M-15, ANOVA Uma Via RM, seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ )

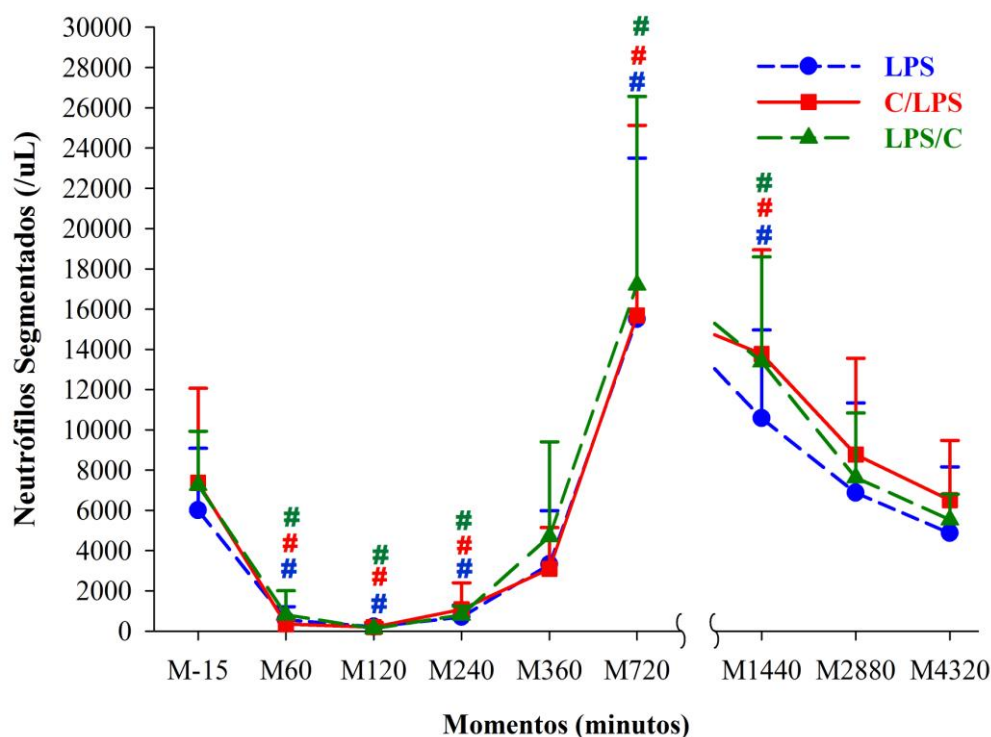


**Tabela 13** - Valores médios e desvios-padrão da contagem de neutrófilos segmentados (/uL) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9)

	M-15	M60	M120	M240	M360	M720	M1440	M2880	M4320
<b>LPS</b>	6610± 2652	619± 678A	217± 95A	781± 579A	3687± 2583	17007± 7053A	11522± 3573A	7323± 4550	5339± 3171
<b>C/LPS</b>	7361± 4702	349± 230A	196± 244A	1079± 1317A	3097± 2050	15682± 9441A	13768± 5177A	8766± 4793	6507± 2964
<b>LPS/C</b>	7253± 2677	805± 1206A	126± 106A	800± 436A	4707± 4694	17209± 9353A	13382± 5216A	7628± 3207	5537± 1264

Letra A na linha indica valor diferente de M-15, ANOVA Uma Via RM seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ ).

**Gráfico 11** - Variações dos neutrófilos segmentados (/uL) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9). Estão representados as médias e desvios padrão. # Difere de M-15, ANOVA Uma Via RM, seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ )

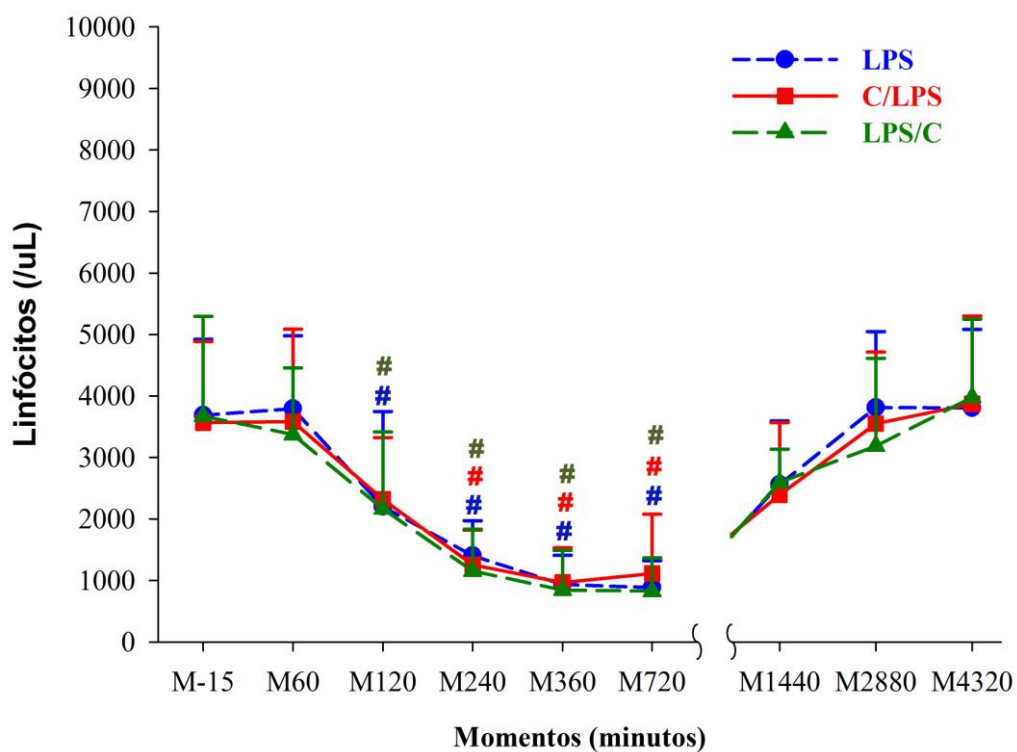


**Tabela 14** - Valores médios e desvios-padrão da contagem de linfócitos (/uL) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9)

	M-15	M60	M120	M240	M360	M720	M1440	M2880	M4320
<b>LPS</b>	3683± 1239	3792± 1186	2200± 1547	1401± 569	932± 475	884± 439	2558± 1035	3809± 1237	3802± 1282
<b>C/LPS</b>	3565± 1320	3584± 1502	2317± 1005	1255± 564	967± 564	1113± 965	2392± 1174	3550± 1164	3871± 1431
<b>LPS/C</b>	3670± 1627	3370± 1086	2163± 1250	1152± 682	843± 646	826± 542	2591± 541	3183± 1428	3976± 1273

Letra A na linha indica valor diferente de M-15, ANOVA Uma Via RM seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ ).

**Gráfico 12** - Variações dos linfócitos (/uL) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9). Estão representados as médias e desvios padrão. # Difere de M-15, ANOVA Uma Via RM, seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ )



## 4.18 EOSINÓFILOS

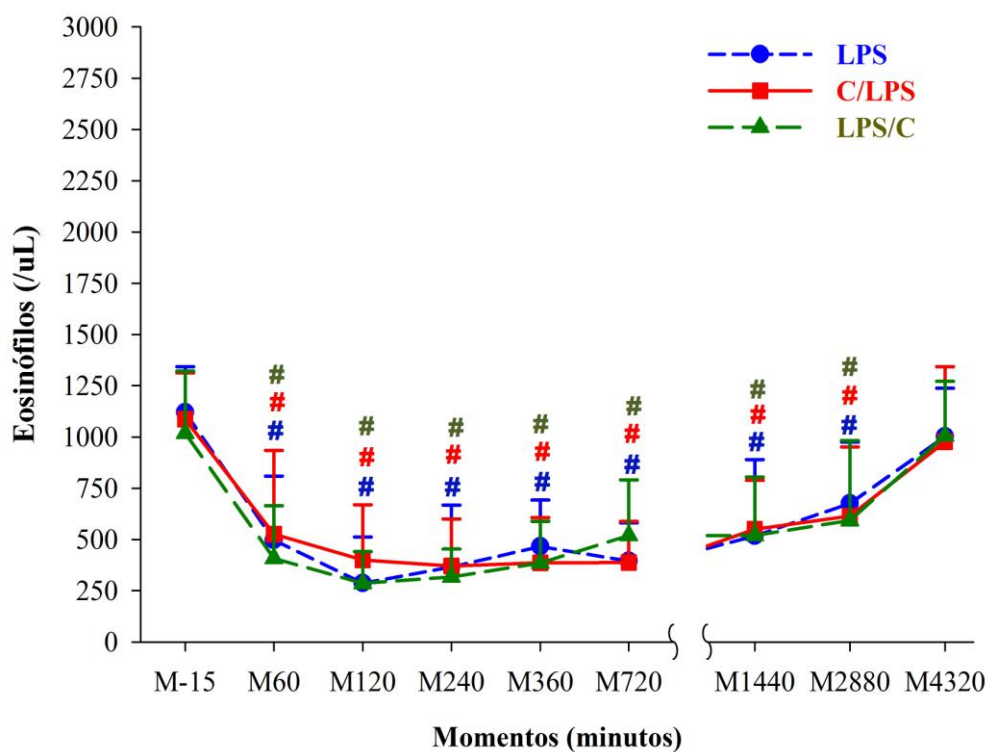
Os valores de eosinófilos apresentaram-se menores nos momentos M720 e M1440, em relação ao momento basal, em todos os grupos (Tabela 15 e Gráfico 13).

**Tabela 15** - Valores médios e desvios-padrão da contagem de eosinófilos (/uL) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9)

	M-15	M60	M120	M240	M360	M720	M1440	M2880	M4320
<b>LPS</b>	1119± 224	496± 312A	286± 225A	365± 301A	465± 227A	394± 186A	517± 372A	675± 299A	1001± 235
<b>C/LPS</b>	1087± 224	526± 408A	400± 269A	370± 229A	386± 220A	387± 201A	550± 238A	614± 337A	976± 365
<b>LPS/C</b>	1018± 302	407± 256A	285± 154A	317± 135A	385± 204A	519± 270A	519± 284A	592± 390A	1005± 265

Letra A na linha indica valor diferente de M-15, ANOVA Uma Via RM seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ ).

**Gráfico 13** - Variações dos eosinófilos (/uL) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9). Estão representados as médias e desvios padrão. # Difere de M-15, ANOVA Uma Via RM, seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ )



## 4.19 BASÓFILOS

Não foram observadas diferenças significativas entre momentos, dentro de cada grupo, assim como entre grupos na contagem de basófilos (Tabela 16).

## 4.20 MONÓCITOS

Não foram observadas diferenças significativas deste parâmetro entre momentos, dentro de cada grupo, assim como entre grupos (Tabela 16).

**Tabela 16** - Valores médios e desvios-padrão da contagem de basófilos (/uL) e monócitos (/uL) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9)

		<b>M-15</b>	<b>M60</b>	<b>M120</b>	<b>M240</b>	<b>M360</b>	<b>M720</b>	<b>M1440</b>	<b>M2880</b>	<b>M4320</b>
<b>Basófilos</b> (/uL)	<b>LPS</b>	80± 99	24± 48	0	23± 51	0	49± 81	80± 135	111± 135	89± 116
	<b>C/LPS</b>	61± 98	11± 23	0	6± 20	16± 29	9± 27	35± 70	56± 88	96± 112
	<b>LPS/C</b>	74± 97	0	0	0	6± 19	33± 99	56± 90	77± 136	76± 113
<b>Monócitos</b> (/uL)	<b>LPS</b>	108± 69	3± 11	4± 14	13± 18	83± 126	201± 309	227± 223	191± 240	76± 79
	<b>C/LPS</b>	124± 137	16± 28	2± 8	48± 60	102± 110	162± 193	208± 331	159± 221	144± 194
	<b>LPS/C</b>	166± 137	2± 7	8± 21	17± 29	98± 83	208± 275	218± 268	186± 247	113± 146

## 4.21 URÉIA

Não foram observadas diferenças significativas deste parâmetro entre momentos, dentro de cada grupo, assim como entre grupos (Tabela 17).

#### 4.22 ALANINA AMINOTRANSFERASE (ALT)

Não foram observadas diferenças significativas da ALT entre momentos, dentro de cada grupo, assim como entre grupos (Tabela 17) em todos os grupos.

**Tabela 17** - Valores médios e desvios-padrão da uréia (mg/dL) e alanina aminotransferase (UI/L) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9)

		<b>M-15</b>	<b>M60</b>	<b>M120</b>	<b>M360</b>	<b>M720</b>	<b>M1440</b>	<b>M2880</b>	<b>M4320</b>
<b>Uréia</b> (mg/dL)	<b>LPS</b>	52,3	52,0	49,5	47,1	56,9	54,9	50,2	53,9
		±4,7	±3,2	±7,2	±5,3	±6,5	±7,1	±7,8	±7,5
	<b>C/LPS</b>	51,9	50,7	46,4	43	53,4	55	49,1	51
		±13,8	±14,7	±11,7	±11,1	±18,1	±16,8	±14,3	±11,8
	<b>LPS/C</b>	52,2	50,3	47,4	45,7	59,1	58,4	49,3	54,1
		±10	±9,6	±9	±5,7	±10,1	±10,	±5	±7
<b>ALT</b> (UI/L)	<b>LPS</b>	72,9	84,9	74,7	89,9	84	72,1	58,2	56,4
		±26,5	±37,1	±43,5	±38,6	±37,3	±27,1	±22,7	±20,4
	<b>C/LPS</b>	68,9	75,7	75,1	78,6	74,6	64,5	60,2	53,6
		±27,2	±35,8	±36	±36,9	±32,4	±28,6	±14,8	±16,2
	<b>LPS/C</b>	71,8	83,1	78,1	92,7	85,8	65,5	54,8	56,5
		±26,8	±35,5	±35	±42,6	±38,4	±29,3	±21,7	±10,1

#### 4.23 CREATININA

A creatinina apresentou menores valores em M1440, em relação ao M-15 (Tabela 18 e Gráfico 14), nos três grupos.

#### 4.24 FOSFATASE ALCALINA (FA)

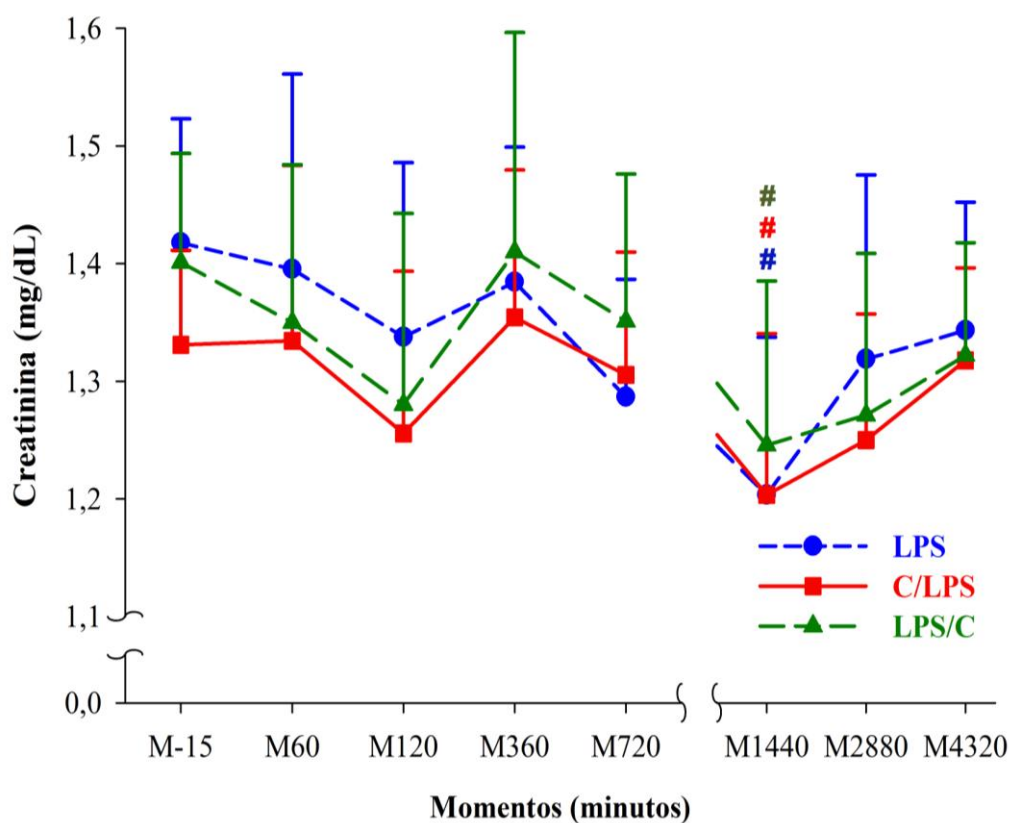
Foi observada diminuição nos valores de fosfatase alcalina a partir de M720 até M4320, em todos os grupos, em relação ao momento M-15 (Tabela 19 e Gráfico 15).

**Tabela 18** - Valores médios e desvios-padrão da creatinina (mg/dL) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9)

	M-15	M60	M120	M360	M720	M1440	M2880	M4320
<b>LPS</b>	1,41 ±0,1	1,39 ±0,16	1,33 ±0,14	1,38 ±0,11	1,28 ±0,1	1,2 ±0,13A	1,31 ±0,15	1,34± 0,1
<b>C/LPS</b>	1,33 ±0,08	1,33 ±0,15	1,25 ±0,14	1,35 ±0,13	1,30 ±0,1	1,2 ±0,14A	1,25 ±0,1	1,31 ±0,07
<b>LPS/C</b>	1,40 ±0,1	1,35 ±0,13	1,28 ±0,16	1,41 ±0,18	1,35 ±0,12	1,24 ±0,14A	1,27 ±0,14	1,32 ±0,1

Letra A na linha indica valor diferente de M-15, ANOVA Uma Via RM seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ ).

**Gráfico 14** - Variações da creatinina (mg/dL) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9). Estão representados as médias e desvios padrão. # Difere de M-15, ANOVA Uma Via RM, seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ )



#### 4.25 PROTEÍNA TOTAL SÉRICA

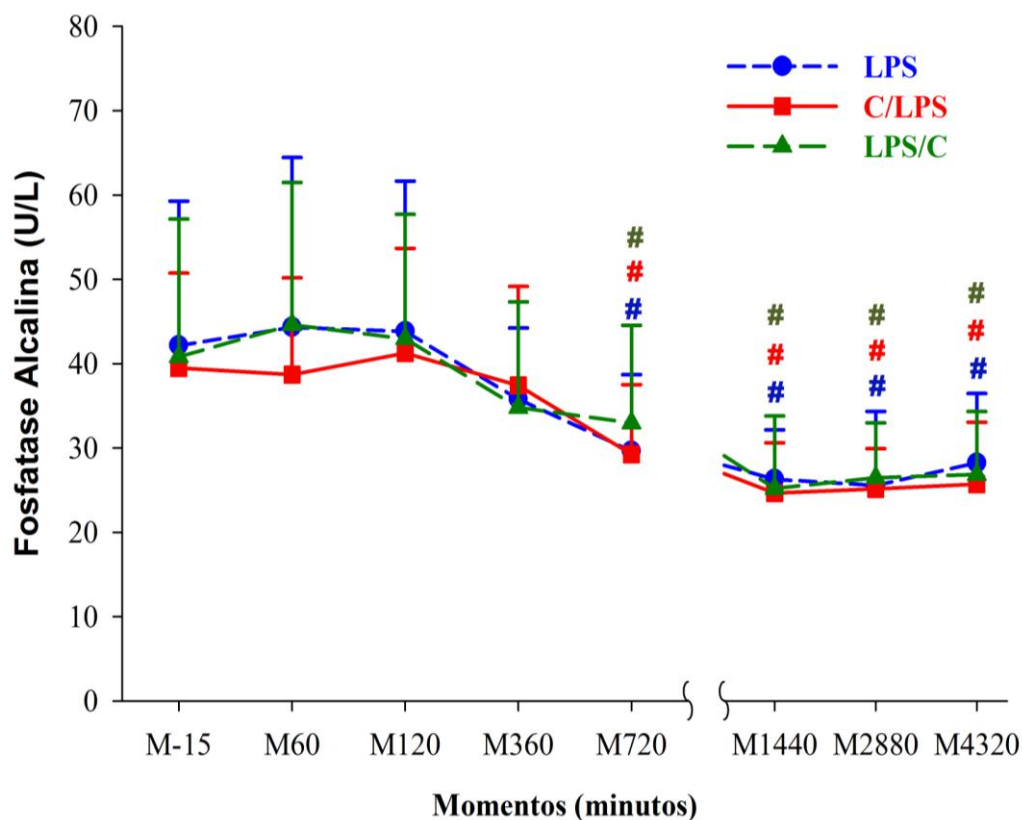
Não foram observadas diferenças significativas deste parâmetro entre momentos, dentro de cada grupo, assim como entre grupos (Tabela 20).

**Tabela 19** - Valores médios e desvios-padrão da fosfatase alcalina (U/L) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9)

	M-15	M60	M120	M360	M720	M1440	M2880	M4320
<b>LPS</b>	42,1 ±17,1	44,3 ±20,1	43,8 ±17,8	35,7 ±8,5	29,6 ±9,1A	26,2 ±5,8A	25,5 ±8,7A	28,2 ±8,2A
<b>C/LPS</b>	39,5 ±11,2	38,7 ±11,4	41,2 ±12,4	37,4 ±11,7	29,2 ±8,2A	25 ±5,9A	25,1 ±4,7A	25,6 ±7,3A
<b>LPS/C</b>	40,8 ±16,3	44,6 ±16,8	42,9 ±14,7	34,7 ±12,5	32,9 ±11,6A	25,1 ±8,6A	26,4 ±6,5A	26,8 ±7,4A

Letra A na linha indica valor diferente de M-15, ANOVA Uma Via RM seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ ).

**Gráfico 15** - Variações da fosfatase alcalina (U/L) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9). Estão representados as médias e desvios padrão. # Difere de M-15, ANOVA Uma Via RM, seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ )





#### 4.26 ALBUMINA

Não foram observadas diferenças significativas deste parâmetro entre momentos, dentro de cada grupo, assim como entre grupos (Tabela 20).

#### 4.27 GLOBULINAS

Não foram observadas diferenças significativas deste parâmetro entre momentos, dentro de cada grupo, assim como entre tratamentos (Tabela 20).

#### 4.28 COLESTEROL

Não foram observadas diferenças significativas deste parâmetro entre momentos, dentro de cada grupo, assim como entre tratamentos em todos os grupos (Tabela 20).

#### 4.29 TRIGLICERÍDEOS

Observou-se aumento de M720 a M1440, em relação ao basal, em todos os grupos, não havendo diferenças entre os mesmos (Tabela 21 e Gráfico 16).

#### 4.30 TEMPO PARA RETORNAR AS ATIVIDADES NORMAIS

O tempo para recuperação das atividades normais (atitude, atividade, ingestão de água e comida) foi de  $411,1 \pm 44,5$ ,  $408,6 \pm 57,8$  e  $416 \pm 53,2$  minutos nos grupos LPS, C/LPS e LPS/C, não diferindo entre grupos.

**Tabela 20** – Valores médios e desvios-padrão da proteína total sérica (g/dL), albumina (g/dL), globulinas (g/dL) e colesterol (mg/dL) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9)

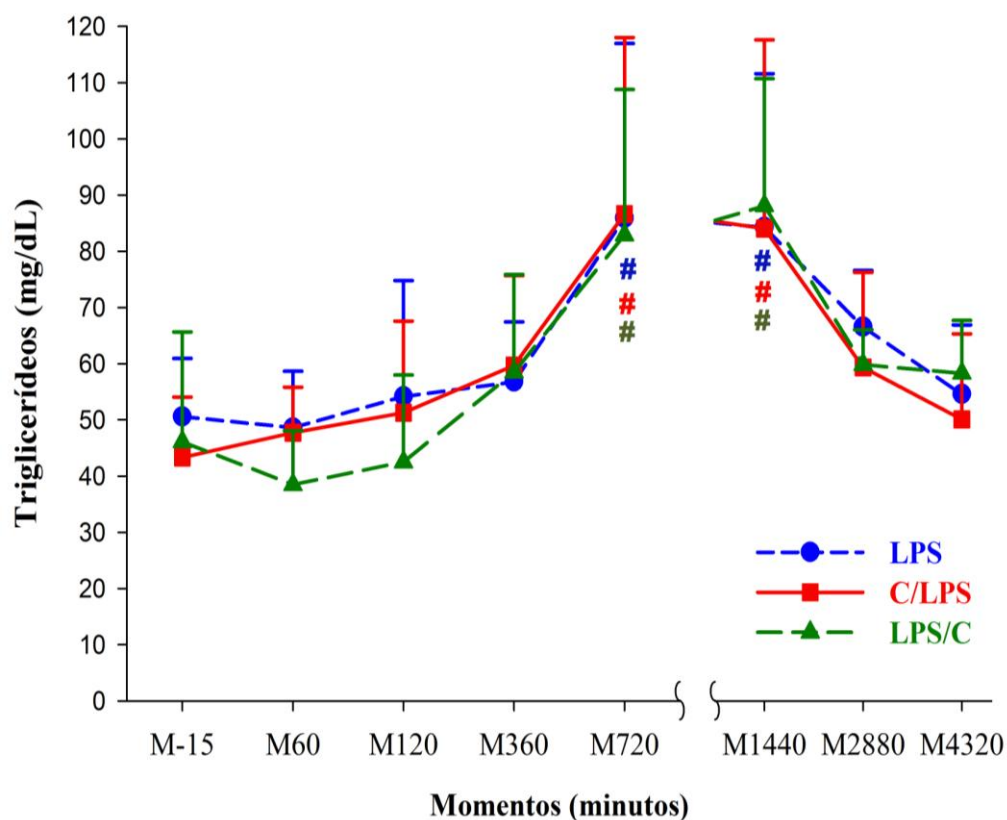
		<b>M-15</b>	<b>M60</b>	<b>M120</b>	<b>M360</b>	<b>M720</b>	<b>M1440</b>	<b>M2880</b>	<b>M4320</b>
<b>Proteína</b>	<b>LPS</b>	5,98	5,72	5,42	5,67	5,44	5,84	5,98	5,83
		±0,68	±0,47	±0,54	±0,41	±0,52	±0,55	±0,4	±0,51
	<b>Total</b>	6,21	5,82	5,72	5,87	5,89	5,91	5,91	5,94
<b>Sérica</b> <b>(g/dL)</b>	<b>C/LPS</b>	±0,4	±0,28	±0,18	±0,47	±0,32	±0,3	±0,43	±0,3
		6,04	5,99	5,83	5,6	5,72	5,95	6,03	6,05
	<b>LPS/C</b>	±0,7	±0,5	±0,46	±0,45	±0,42	±0,38	±0,43	±0,12
<b>Albumina</b> <b>(g/dL)</b>	<b>LPS</b>	2,252	2,182	2,074	2,072	2,145	2,322	2,154	2,17
		±0,364	±0,263	±0,362	±0,183	±0,368	±0,311	±0,240	±0,406
	<b>C/LPS</b>	2,448	2,265	2,257	2,212	2,264	2,235	2,105	2,157
<b>Globulinas</b> <b>(g/dL)</b>	<b>LPS</b>	±0,472	±0,376	±0,427	±0,319	±0,561	±0,484	±0,255	±0,229
		2,407	2,294	2,211	2,258	2,193	2,242	2,15	2,384
	<b>LPS/C</b>	±0,351	±0,412	±0,452	±0,423	±0,454	±0,314	±0,311	±0,427
<b>Colesterol</b> <b>(mg/dL)</b>	<b>LPS</b>	3,727	3,542	3,352	3,582	3,296	3,524	3,831	3,661
		±0,672	±0,47	±0,661	±0,5	±0,736	±0,804	±0,408	±0,368
	<b>C/LPS</b>	3,766	3,563	3,465	3,666	3,627	3,675	3,794	3,777
<b>Colesterol</b> <b>(mg/dL)</b>	<b>LPS</b>	±0,629	±0,588	±0,422	±0,563	±0,726	±0,622	±0,412	±0,368
		3,637	3,701	3,62	3,695	3,528	3,701	3,887	3,693
	<b>LPS/C</b>	±0,841	±0,707	±0,612	±0,643	±0,6	±0,429	±0,61	±0,436
<b>Colesterol</b> <b>(mg/dL)</b>	<b>LPS</b>	101	94,6	89,9	86,2	90,4	98,9	114	112,3
		±21,2	±18,5	±17,6	±13,9	±16,2	±9,4	±20,1	±10,5
	<b>C/LPS</b>	95,9	88,7	81,2	78,7	85,3	89,3	103,9	108,2
<b>Colesterol</b> <b>(mg/dL)</b>	<b>LPS</b>	±25,7	±23,7	±21,4	±19	±23,8	±18,3	±14,6	±11,6
		98,8	93	85,7	83,4	86,4	97,5	107,3	108,9
	<b>LPS/C</b>	±21,3	±21,2	±19,5	±18,5	±15,4	±12,8	±10,3	±11,4

**Tabela 21** - Valores médios e desvios-padrão de triglicerídeos (mg/dL) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9)

	M-15	M60	M120	M360	M720	M1440	M2880	M4320
<b>LPS</b>	50,5 ±10,3	48,5 ±10	54,1 ±20,6	56,7 ±10,6	85,8 ±31A	84,2 ±27,3A	66,5 ±10	54,5 ±12,3
<b>C/LPS</b>	43,3 ±10,7	47,7 ±8,1	51,2 ±16,3	59,6 ±16	86,6 ±31,4A	84 ±33,5A	59,3 ±17	50 ±15,2
<b>LPS/C</b>	46 ±19,5	38,4 ±9,6	42,5 ±15,5	58,4 ±17,4	82,8 ±25,9A	88,1 ±22,6A	59,8 ±6,18	58,3 ±9,42

Letra A na linha indica valor diferente de M-15, ANOVA Uma Via RM seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ ).

**Gráfico 16** - Variações de triglicerídeos (mg/dL) de gatos submetidos à endotoxemia experimental, tratados com NaCl e LPS (LPS, n=9), cetamina prévia ao LPS (C/LPS, n=9) ou cetamina após o LPS (LPS/C, n=9). Estão representados as médias e desvios padrão. # Difere de M-15, ANOVA Uma Via RM, seguido pelo Teste SNK ( $p \leq 0,05$ )



## 5 DISCUSSÃO

A infusão de lipopolissacarídeo na dose de  $2 \mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$  como proposto por DeClue et al (2009) em gatos induziu a sepse nos animais do estudo, sendo observados resultados similares a esse em nosso trabalho. A sepse é caracterizada pela produção excessiva de mediadores inflamatórios e pela excessiva ativação de células inflamatórias, resultando em uma anarquia metabólica, na qual “o próprio organismo não consegue controlar o que ele próprio criou” (BONE, 1991), ocorrendo alterações características da alta produção dessas citocinas durante a sepse, quando desenvolvida naturalmente ou experimentalmente.

A frequência cardíaca apresentou aumento após o bolus e início da infusão contínua da cetamina, nos grupos C/LPS e LPS/C, estando esse relacionado ao fármaco empregado em associação ao lipopolissacarídeo, o qual possui efeito simpatomimético, aumentando este parâmetro (SILVA, 2010). A cetamina tem sido recomendada para utilização em paciente em sepse pelo seu efeito cardioestimulador (BOSCAN, 2005), contudo, em doses subanestésicas a cetamina não possui efeitos simpatomiméticos e sedativos apenas efeitos como analgésico adjuvante, (LUFT et al., 2005), fato não observado neste estudo, o qual, além do aumento da frequência cardíaca, constatou-se sedação em 66,6% (6/9) dos animais após administração da cetamina no C/LPS. Este efeito não foi observado no LPS/C, pela apatia que os animais apresentavam antes da aplicação da cetamina. Além deste aumento ocasionado pela cetamina, observou-se aumento deste parâmetro em relação ao momento basal em todos os grupos, ocasionado pela infusão de lipopolissacarídeo, o qual possui efeito cardioestimulador (SUFFREDINI et al., 1989; YOUSEF & LANG, 1994).

Na sepse, também ocorre à liberação de catecolaminas, as quais podem também ser responsáveis pela elevação da frequência cardíaca (BORGES, 1996). Sendo observado em nosso estudo um efeito adjuvante da endotoxina associada à cetamina, apresentando os tratamentos que receberam este fármaco associado ao lipopolissacarídeo, valores maiores que o grupo que recebeu apenas LPS. DeClue et al. (2008), obtiveram resultados divergentes aos nossos na espécie canina, onde o grupo que recebeu apenas a infusão de LPS obteve maiores valores de frequência cardíaca, em relação ao grupo que recebeu a endotoxina associada a cetamina. Outros estudos que divergem dos nossos achados observaram que os grupos que

receberam cetamina, apresentaram valores iguais aos basais, não alterando no transcorrer do tempo em ratos (TANIGUCHI et al., 2001; TANIGUCHI et al., 2003a).

Uma das respostas mais comuns encontradas nas diferentes espécies frente endotoxemia é a diminuição da pressão, com conseqüente repercussão, pela diminuição da perfusão periférica, em diversos órgãos (HENKIN et al., 2009), como encontrado por Taniguchi et al. (2001) em ratos. Contudo, em gatos DeClue et al. (2009), observaram uma resposta bifásica da pressão arterial sistólica, com redução acentuada dessa após 90 minutos do início da infusão de LPS, efeito este, não observado no presente estudo, onde uma diminuição deste parâmetro foi observada apenas seis horas após o início da infusão, perdurando até 12 horas, sendo que o emprego da cetamina previamente ou após a indução da sepse, não resultou em alterações da pressão arterial sistólica. Os mesmos autores também observaram esta redução cinco horas após o início da infusão, com menores valores em seis horas, contudo o período de avaliação desse limitou-se a seis horas, não podendo afirmar baixos valores após este momento. Os dados de DeClue et al. (2008) corroboram com os dados do nosso estudo, onde os cães que receberam cetamina em doses baixas, não diferiram nos valores de pressão arterial sistólica do grupo que recebeu apenas lipopolissacarídeo. Contudo, Taniguchi et al. (2003b), relatam que em ratos a cetamina, indiferente da dose administrada, inibiu a hipotensão causada pela endotoxemia, entretanto, em nosso estudo nenhum dos animais de todos os tratamentos apresentou hipotensão, mesmo no grupo onde não havia a presença da cetamina.

O controle da temperatura tem sido reportado como um dos objetivos no tratamento da sepse, visto que, temperaturas febris diminuem a fagocitose bacteriana, a afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, atividade de macrófagos e células natural killers (YOSHIOKA et al., 1990), promovendo alteração no metabolismo pela desnaturação de proteínas e aumento nas exigências metabólicas (HASDAY & GARRISON, 2000). Diversos estudos mostram que alterações na termorregulação, culminando com hipotermia ou hipertermia, são um achado comum em gatos que desenvolvem sepse naturalmente (BRADY et al., 2000; WADDELL et al., 2002; COSTELLO et al., 2004; SERGEEFF et al., 2004; BARRS et al., 2005). DeClue et al. (2009), observaram que após a indução da endotoxemia através da infusão de LPS ( $2\mu\text{g kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ ), a presença de hipertermia a partir de 3,5 horas do início da infusão da endotoxina, com pico dessa após cinco horas do início da infusão, diferindo de nossos resultados, os quais demonstraram início mais abrupto da hipertermia após 60 minutos, com pico após quatro horas do início da infusão dos tratamentos. McCann et al., 2005, observaram, apesar do método de indução da sepse ter sido realizado através do bolus intravenoso de LPS, um pico

da temperatura após quatro horas do mesmo. Tal efeito pode estar relacionado à liberação de citocinas como o fator de necrose tumoral-alfa (TNF-alfa), IL-1 e IL-6, as quais levam a um aumento gradual da temperatura corpórea (DINARELLO et al., 1986; LEON et al., 1998), atuando, no caso do TNF-alfa, diretamente no aumento da liberação de prostaglandinas hipotalâmicas (KETTELHUT & GOLDBERG 1988), culminando no aumento da temperatura. Os tratamentos que possuem cetamina deveriam, pela atuação deste fármaco como depressor do sistema nervoso central e na diminuição de citocinas pró-inflamatórias, diminuir o pico febril dos animais que receberam essa, contudo, esta resposta não foi observada, não diferindo os tratamentos que receberam a cetamina do grupo que não recebeu este fármaco.

A glicemia é um dos parâmetros mais acometidos na sepse, sendo um dos focos para o tratamento desta enfermidade (KOGIKA et al. 2001), já que elevados níveis de glicose podem causar danos oxidativos graves nas mitocôndrias (VAN DEN BERGHE, 2004; ABRAHAM & SINGER, 2007). O aumento nos valores de glicose em todos os grupos após duas horas do início da infusão contínua de lipopolissacarídeo, é um achado frequente em gatos que desenvolvem sepse (COSTELLO et al., 2004; JUTKOWITZ, 2005), sendo também observado por DeClue et al. (2009) em gatos com sepse experimental, não havendo influência dos tratamentos empregados, tanto previamente como após a indução da sepse com cetamina em nosso estudo. Este aumento deve-se ao incremento da glicólise e glicogenólise promovida pela mudança no balanço entre insulina e hormônios regulatórios (glucagon, hormônio do crescimento, cortisol), além da liberação de catecolaminas neste processo (KOGIKA et al., 2001; RAND et al., 2002; DECLUE et al., 2009). Associado a isso, algumas citocinas como a interleucina-1, interleucina-6 e fator de necrose tumoral-alfa aumentam a liberação do hormônio adrenocorticotrófico e mais cortisol (TRACEY & CERAMI, 1993), intensificando ainda mais a produção de glicose em uma fase aguda da sepse.

Os níveis de lactato sanguíneo vêm sendo, rotineiramente, utilizado como biomarcador de perfusão tecidual e estresse celular, indicando muitas vezes o prognóstico favorável ou desfavorável do paciente (NGUYEN et al., 2010). A oferta inadequada de oxigênio aos tecidos em decorrência da redução do fluxo sanguíneo nos capilares na sepse contribui para o aumento do metabolismo anaeróbico e a hiperlactatemia (HENKIN et al., 2009). Neste estudo, observamos que duas horas após o início da infusão de lipopolissacarídeo todos os grupos já apresentavam valores maiores aos basais e fisiológicos para espécie felina (<1,46 mmol/L) (DIBARTOLA, 2012), contudo, apesar de não haver redução da pressão arterial sistólica. Spanos et al. (2010) afirmam que mesmo nas fases iniciais, já existe

comprometimento da microvasculatura, e este aumento do lactato pode estar relacionado à ativação dos leucócitos; ativação esta que possui grandes efeitos no fluxo sanguíneo da microcirculação, uma vez que sua aderência ao endotélio causa estreitamento dos microvasos, causando aumento da resistência vascular, redistribuindo o fluxo sanguíneo e as hemácias, o que modula a oferta de oxigênio aos tecidos (BONE et al., 1991; VERONESI, 1996, CRONER et al., 2006), associado uma maior exigência metabólica dos tecidos, principalmente pelo oxigênio, e diminuição de afinidade da hemoglobina pelo mesmo, devido a temperaturas elevadas nestes momentos, diminuindo conseqüentemente, a oferta de oxigênio tecidual (HASDAY & GARRISON, 2000). Contudo, mesmo com a oferta adequada de oxigênio na sepse, pode ocorrer extração e utilização ineficaz de oxigênio a nível mitocondrial (O'BRIEN et al., 2007), a qual também pode ser ocasionada pela toxicidade aguda de altos níveis glicêmicos (ABRAHAM & SINGER, 2007), levando a disfunção mitocondrial, a qual, culmina com redução na produção de ATP, levando a hipóxia citopática (HUBBARD et al., 2004). A cetamina, por possuir efeito simpatomimético, em um primeiro momento, remete a uma maior perfusão pulmonar pela elevação do débito cardíaco, contudo há um maior consumo de oxigênio pelos tecidos estimulados por este fármaco, aumentando ainda mais o déficit de oxigênio.

A contagem de eritrócitos, hemoglobina e volume globular, diminuíram a partir de 12 horas após o início da infusão até o fim das avaliações em todos os grupos, sendo justificada esta variação pela grande retirada de sangue na fase inicial para análises e posterior reposição com solução salina no mesmo volume retirado, promovendo hemodiluição, contudo, devido à esplenocontração, os valores permaneceram dentro do intervalo fisiológico, entretanto, posteriormente, a esplenocontração se desfaz e ocorre a migração do líquido extravascular para dentro dos vasos, ocorrendo diminuição desses parâmetros (REDAELLI, 2008). A diminuição dos eritrócitos e hemoglobina, também pode estar relacionada à ativação de macrófagos e neutrófilos, os quais aumentam os níveis de imunoglobulinas G na superfície eritrocitária, iniciando de forma prematura a retirada dos eritrócitos resultando em anemia hemolítica de baixo grau (WEISSE et al. 1988), sendo este um achado comum em gatos com doenças inflamatórias como a sepse (BRADY, et al., 2000). Outros autores também afirmam que na sepse a anemia é progressiva, decorrente da diminuição da produção de eritropoietina, bloqueio medular e perda sanguínea (PEREIRA et al., 1998), não sendo observados efeitos positivos do emprego da cetamina, tanto previamente como após a indução da endotoxemia.

A presença da endotoxina e a produção de citocinas por diversas células do organismo ativam os leucócitos polimorfonucleares, os quais migram para a microvasculatura, podendo

até ultrapassar a barreira endotelial (diapedese) atingindo as áreas de infecção, diminuindo consequentemente, sua quantidade na circulação geral (PEREIRA, 1998). Em nosso estudo os valores de leucócitos totais e eosinófilos apresentaram redução de 39% e 44% após 60 minutos, respectivamente, e os neutrófilos de 25% após 360 minutos após início da infusão de LPS, sendo esta redução um achado comum em humanos e animais de pesquisa submetidos à infusão de endotoxinas de bactérias gram-negativas, pois essas causam rápida redução nos valores de leucócitos e neutrófilos, perdurando por um período de quatro a seis horas (FRACASSO, 2008, DECLUE et al., 2009). Fracasso (2008), ainda salienta que esta redução, provavelmente está relacionada ao sequestro dos leucócitos pelos capilares, principalmente os pulmonares, afirmação confirmada por DeClue et al. (2009), os quais realizaram exame histopatológico de gatos submetidos a endotoxemia através da infusão de LPS ( $2\mu\text{g kg}^{-1} \text{h}^{-1}$ ), e observaram que o principal órgão acometido em gatos foi o pulmão, apresentando congestão alveolar irregular, aguda necrose multifocal do epitélio alveolar, pequenos focos de neutrófilos dentro dos alvéolos, edema discreto e moderado aumento na quantidade de megacariócitos intra-capilares. Neste sentido, como salientado por DeClue et al. (2009), baseado em seus resultados e nos resultados de outros trabalhos (BRADY et al., 2000), o pulmão deve ser um órgão de foco de avaliações para animais endotoxêmicos. Os dados de DeClue et al. (2008) corroboram com os obtidos em nosso estudo, onde observou-se também diminuição nos valores de leucócitos e neutrófilos em cães nas primeiras cinco horas de avaliação, não diferindo entre o grupo que recebeu cetamina e o grupo que recebeu apenas lipopolissacarídeo. Outro estudo realizado por Alcott et al. (2011), também observou diminuição acentuada nos valores de leucócitos após uma hora e da indução da endotoxemia em equínos, não havendo diferenças entre o grupo que recebeu cetamina e aquele que foi apenas induzida a endotoxemia.

O aumento nos leucócitos e neutrófilos é compreendido pelo retorno destas células à circulação central e recrutamento da medula óssea (MORRISON & ULEVITCH, 1978), resultando também em liberação e, conseqüente, aumento dos bastonetes em momentos posteriores em todos os grupos.

A presença de neutrófilos tóxicos nos três grupos está ligada a instalação da infecção a nível sistêmico, sendo os mediadores inflamatórios e citocinas também responsáveis pelas alterações tóxicas ocorridas na maturação neutrofílica (SEGEV et al., 2006). Os mesmos autores reportam ainda maior gravidade e piores sinais clínicos de gatos que apresentam neutrófilos tóxicos, apresentando maior prevalência de marcadores inflamatórios tais como



leucocitose, neutrofilia e neutropenia, sendo a presença destas células um fator importante para o diagnóstico e conhecimento do curso da doença.

A diminuição nos valores de linfócitos em todos os grupos é um achado comum em gatos que desenvolvem sepse e também observada em outros estudos (DECLUE et al., 2009; DECLUE et al., 2011). DeClue et al. (2009), observaram moderada apoptose linfocitária no baço e nas placas de Peyer em 83,3% dos seus gatos que desenvolveram sepse, sendo esta uma resposta natural a sepse, onde os linfócitos sofrem um apoptose acelerada, ocasionando uma depleção linfocitária (HOTCHKISS & KARL, 2003). Son et al. (2009), mostram que uma das alterações observadas pelo emprego da cetamina nas células polimorfonucleares é a diminuição do estresse oxidativo e da fagocitose, contudo, em nosso estudo não foram observadas alterações do emprego da cetamina quando administrada, tanto previamente como após a indução da endotoxemia em gatos.

Os valores de alanina aminotransferase apresentaram-se nos limites superiores em todos os grupos em relação aos valores fisiológicos (6-83U/L) (KANEKO, 2008), chegando a ultrapassar estes em alguns momentos nos grupos LPS e LPS/C, fato este que pode ter ocorrido devido ao fígado ser o segundo órgão mais acometido na endotoxemia em gatos (DECLUE et al., 2009), sendo alterações no metabolismo da células hepáticas, um achado comum em gatos com endotoxemia, principalmente relacionada a diminuição da perfusão da microcirculação, e aumento de glicose sanguínea, levando a alterações no metabolismo mitocondrial de células insulino-dependentes, como os hepatócitos (VAN DEN BERGHE, 2004). DeClue et al (2009), obtiveram o mesmo resultado, onde houve leve aumento da ALT, apesar de não significativo, sendo realizada a necropsia dos animais imediatamente após o fim da infusão e evidenciada uma necrose hepática centro lobular aguda, e possivelmente a responsável pelo aumento em nosso estudo, contudo não foi realizada a necropsia dos nossos animais. Já a fosfatase alcalina, assim como o observado por Brady et al. (2000), em contraste com as outras espécies, os gatos na sepse apresentaram diminuição nos valores de fosfatase alcalina, podendo estas estarem relacionadas aos mesmos fatores que culminaram com as alterações na ALT, como justificado pelo autor, com disfunção hepática com também possível diminuição no fluxo biliar.

Na sepse ocorrem alterações do metabolismo celular que afetam o metabolismo lipídico, dos carboidratos e proteínas (HENKIN et al., 2009), sendo que neste estudo foram observados valores menores aos fisiológicos no colesterol, sendo este fator relacionado à infusão de LPS como demonstrado por Osto et al. (2011), os quais induziram a endotoxemia em gatos através da infusão de lipopolissacarídeo e obtiveram redução dos níveis de

colesterol. A origem desta diminuição nos valores de colesterol ainda não está bem compreendida (OSTO et al., 2011).

Nos triglicerídeos observou-se aumento 12 e 24 horas após o início da infusão contínua de lipopolissacarídeo, havendo diminuição nos valores após este momento, sendo observadas as mesmas alterações deste parâmetro por Osto et al. (2011), cujo estudo resultou demonstrou aumento no mesmo momento de 24 horas, sendo esta alteração relacionada a infusão de lipopolissacarídeo, a qual diminui a oxidação de ácido graxos, enquanto a síntese de triglicerídeos aumenta. Estas variações nos valores de triglicerídeos e colesterol estão relacionadas à liberação de citocinas, podendo estas variações, bloquear a ação da insulina nas células, culminando com variações nos valores de glicose sanguínea, a qual resultará em efeitos sobre a mitocôndria de diversos tecidos (OSTO, 2011).

Os valores de proteína total sérica, albumina e globulina não apresentaram alterações durante o todo o período de avaliação em todos os grupos, mesmo após a hemodiluição ocasionada pela retirada de sangue total e reposição de solução NaCl 0,9%, contudo tal fato pode ser justificado pela presença da esplenocontração e também liberação das proteínas de fase aguda pelo fígado, em resposta a presença do agente agressor na corrente sanguínea (PALTRINIERI, 2007), não havendo melhores resultados com o emprego da cetamina previamente ou após a endotoxemia.

A uréia e a creatinina não apresentaram alterações em todos os grupos durante o período de avaliação, apesar de serem esperadas alterações nestes parâmetros por um possível acometimento dos rins durante a endotoxemia, como observado por DeClue et al (2009), onde valores de creatinina nos animais submetidos a endotoxemia, apresentaram-se aumentados em relação ao grupo controle, não havendo como em nosso estudo, alterações na uréia. Brady et al. (2000), diferentemente do nosso estudo, mostram que em fases mais avançadas do desenvolvimento da sepse, já há o envolvimento deste órgão.

O tempo para retorno às atividades normais, não apresentaram alterações com o emprego da cetamina, corroborando com o achado por DeClue et al. (2008), onde não houve diferença entre os cães que receberam a cetamina e aqueles em que foi induzida apenas a endotoxemia com LPS.

Em seu estudo DeClue et al. (2009), demonstraram que na endotoxemia em gatos o pulmão é o órgão mais acometido, remetendo-nos a pensar que pelo comprometimento desse associado ao aumento da temperatura, a frequência respiratória alterar-se, contudo não foram observadas variações significativas neste parâmetro em nosso estudo.

## CONCLUSÕES

Conclui-se que em doses subanestésicas a cetamina apresentou mínimas alterações nos parâmetros cardiovasculares, com aumento da frequência cardíaca. A cetamina administrada previamente ou após a indução da endotoxemia não amenizou ou reverteu os efeitos deletérios dessa, em gatos submetidos à endotoxemia experimental através da infusão contínua de lipopolissacarídeo.

**REFERÊNCIAS**

ABRAHAM, E.; SINGER, M. Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. **Crit Care Med.**, v.35, p.2408-2416, 2007.

AKAMINE, N. et al. Choque séptico e mecanismos de agressão tecidual. In: KNOBEL E. **Condutas no paciente grave**, 2ª edição, São Paulo: Atheneu 1999. p.17-46.

ALCOTT, C.J. et al. Clinical and immunomodulating effects of ketamine in horses with experimental endotoxemia. **J. Vet. Intern. Med.**, v.25, p.934-943, 2011.

ANCEL, A.M.; ALIX, A.G., SALCEDO, D.P.; et al. Interleukin-6 in the cerebrospinal fluid after perinatal asphyxia is related to early and late neurological manifestation. **Pediatrics**, v.100, p.789-794, 1997.

ASHLEY, N.T.O. et al. Hormonal, behavioral, and thermoregulatory responses to bacterial lipopolysaccharide in captive and free-living white-crowned sparrows (*Zonotrichia leucophrys gambelii*). **Hormones and Behavior**, v.49, p.15-29, 2006.

ARAÚJO, I.F. et al. Efeito da sinvastatina na sepse abdominal de ratos diabéticos. **Rev. Col. Bras. Cir.**, v.37, n.1, p. 31-38, 2010.

BARRS, V.R.; et al. Feline pyothorax: a retrospective study of 27 cases in Australia. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.7, p.211-222, 2005.

BARTON, M.H.; COLLATOS, C.; MOORE, J.N. Endotoxin induced expression of tumor necrosis factor, tissue factor and plasminogen activator inhibitor activity by peritoneal macrophages. **Equine Vet. J.**, v.28, p.382-389, 1996.

BARTON, M.H.; COLLATOS, C. Tumor necrosis factor and interleukin-6 activity and endotoxin concentration in peritoneal fluid and blood of horses with acute abdominal disease. **J. Vet. Intern. Med.**, v.13, p.457-464, 1999.

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

BHATIA, M.; MOOCHHALA, S. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. **J. Pathol.**, v.202, p.145-156, 2004.

BONE, R.C. The pathogenesis of sepsis. **Ann. Intern. Med.**, v.115, p.457-469, 1991.

BORGES, L.A.A. Choque séptico. **Clín. Bras. Med. Intensiva.**, v. 1, p.101-107, 1996.

BOSCAN, P. et al. Cardiovascular and respiratory effects of ketamine infusions in isoflurane-anesthetized dogs before and during noxious stimulation. **Am. J. Vet. Res.** v.66, p. 2122-2129, 2005.

BRADY, C.A. et al. Severe sepsis in cats: 29 cases (1986-1998). **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v.217, n.4, p.531-535, 2000.

CAMPBELL, M. Endotoxin has an indirect vasodilatory effect on isolated human skeletal muscle arterioles. **Arch. Surg.**, v.139, p.652-654, 2004.

CECCON, M.E.J.R. Interleucinas na encefalopatia hipóxico-isquêmica. **Jornal de Pediatria.**, v.79, n.4, p.280-281, 2003.

CECILIANI, F.; GIORDANO, A.; SPAGNOLO, V. The systemic reaction during inflammation: the acute phase proteins. **Protein and Peptide Letters**, v.3, p.211-223, 2002.

COHEN, J. The immunopathogenesis of sepsis. **Nature**. v.420, n.6917, p.885-891, 2002.

COSTELLO, M. et al. Underlying cause, pathophysiologic abnormalities, and response to treatment in cats with septic peritonitis: 51 cases (1990-2001). **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v.225, n.6, p.897-902, 2004.

CRONER, R.S.; HOERER, E.; KULU, Y. Hepatic platelet and leukocyte adherence during endotoxemia. **Crit. Care**, v.10, p.15, 2006.

CUNNEEN, J.; et al. The puzzle of sepsis: fitting the pieces of the inflammatory responses with treatment. **Adv. Pract. Acut. Crit. Care.**, v.15, n.1, p.18-44, 2004.

DECLUE, A.E. et al. Effects of subanesthetic doses of ketamine on hemodynamic and immunologic variables in dogs with experimentally induced endotoxemia. **Am. Jour. Vet. Research.**, v.69, n.2, p.228-232, 2008.

DECLUE, A.E. et al. Systemic response to low-dose endotoxina infusion in cats. **Vet. Immunol. Immunop.**, n.132, p.167-174, 2009.

DECLUE, A.E. et al. Clinical and immunologic assessment of sepsis and the systemic inflammatory response syndrome in cats. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v.238, p.890-897, 2011.

DEITCH, E.A. Animals models of sepsis and shock: a review and lessons learned. **Shock**, v.9, n.1, p1-11,1998.

DIBARTOLA, S.P. **Fluid, electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice.** 4.ed. Elsevier Saunders: St. Louis. 2012. 744 p.

DINARELLO, C.A. et al. Tumor necrosis factor (cachectin) is an endogenous pyrogen and induces production of interleukin 1. **J. Exp. Med.**, v.163, p.1433-1450, 1986.

DOW, S.W. et al. Bacterial culture of blood from critically ill dogs and cats: 100 cases (1985-1987). **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v.195, n.1, p.113-117, 1989.

FINKEL, M.S. et al. Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide. **Science**, v.257, p.387-389, 1992.

FRACASSO, J.F. Contribuição ao entendimento da sepse. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v.29, n.2, p.119-127, 2008.

FREISE, H.; BRÜCKNER, U.B.; SPIEGEL, H.U. Animal models of sepsis. **J. Invest. Surg.** v.14, n.4, p195-212, 2001.

GARRIDO, A.G.; FIGUEIREDO, L.F.P.; SILVA, M.E. Experimental models of sepsis and septic shock: an overview. **Acta Cir. Bras.** v.19, p.82-88, 2004.

HASDAY, J.D.; GARRISON, A. Antipyretic therapy in patients with sepsis. **Clinical Infectious Disease**, v.31, p.234-241, 2000.

HAUSER, G.J. et al. Interleukin-6 levels in serum and lung lavage fluid of children undergoing open heart surgery correlate with postoperative morbidity. **Intes. Care Medic.**, v.24, p.481-486, 1998.

HELMY, S.A.K.; AI-ATTIYAH, R.J. The immunomodulatory effects of prolonged intravenous infusion of propofol versus midazolam in critically ill surgical patients. **Anaesthesia**, v.56, p.4-8, 2001.

HENKIN, C.S. et al. Sepsis: uma visão atual. **Scientia Medica**, v.19, n.3, p.135-144, 2009.

HOFF, G. et al. Modulation of endotoxin stimulated TNF-alpha gene expression by ketamine and propofol in culture human whole blood. **Anaesthesist**, v.50, p.494-499, 2001.

HOTCHKISS R.S.; KARL I.E. The pathophysiology and treatment of sepsis. **N. Eng. J. Med.**, v.348; p.138-150, 2003.

HUBBARD, W.J.; BLAND, K.I.; CHAUDRY, I.H. The role of the mitochondrion in trauma and shock. **Shock**. v.22, p.395-402, 2004.

JAIN, N.C. **Essentials of veterinary hematology**. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993. 417p.

JUTKOWITZ, L. A. Reproductive emergencies. **Vet. Clin. North Amer.: Small Animal Pract.**, v. 35, p. 397-420, 2005.

KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. Appendix IX: Blood analyte reference values in small and some laboratory animals. In: KANEKO, J. J.; HARVEY, J. W.; BRUSS, M. L. **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. 6<sup>o</sup> ed., 2008.

KAWASAKI, T. et al. Ketamine suppresses pro-inflammatory cytokine production in human whole blood *in vitro*. **Anesth. Analg.**, v.89, p.665-669, 1999.

KETTELHUT, I.C.; GOLDBERG, A.L. Tumor necrosis factor can induce fever in rats without activating protein breakdown in muscle or lipolysis in adipose tissue. **J. Clin. Invest.**, v.81, p.138-1389, 1988.

KING, J.N.; GERRING, E.L. The action of low dose endotoxin on equine bowel motility. **Equine Vet. J.**, v.23, p.11-17, 1991.

KOGIKA, M.M. et al. Determinação das concentrações séricas de glicose e insulina de cães em choque endotóxico. **Ciência Rural**, v.31, p.813-817, 2001.

KRAYCHETE, D.C.; CALASANS, M.T.A; VALENTE, C.M.L. Citocinas pró-inflamatórias e dor. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v.46, n.3, 2006, p. 199-206.

KUMAR, A.; HAERY, C.; PARRILLO, J.E. Myocardial dysfunction in septic shock. **Crit. Care Clin.**, v.16, p.251-287, 2000.

LEON, L.R.; WHITE, A.A.; KLUGER, M.J. Role of IL-6 and TNF-alpha in thermoregulation and survival during sepsis in mice. **Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.** v.275, p.269-277, 1998.

LIMA, J.B.A. et al. Síndrome da disfunção de múltiplos órgãos induzida por sepse: estudo experimental em ratos. **Arq. Bras. Cir. Dig.**, v.24, n.1, p.95-102, 2011.

LOOP, T. et al. Thiopental Inhibits the Activation of Nuclear Factor  $\kappa$ B. **Anesthesiology**, v.96, p.1202-1213, 2002.

LUFT, A.; MENDES, F.F. S(+) Cetamina em baixas doses: Atualização. **Ver. Bras. Anestesiologia**, v.55, n.4, p.460-469, 2005.

MCCANN, M. et al. In vitro effects and in vivo efficacy of a novel cyclooxygenase-2 inhibitor in cats with lipopolysaccharide-induced pyrexia. **Am. J. Vet. Res.**, v.66, p.1278-1284 2005.

MEDZHITOV, R.; JANEWAY, J.R.C.A. Innate immune recognition and control of adaptive immune responses. **Semin. Immunol.**, v.10, p.351-353 1998.

MONTEIRO, D.A.; CARLOS, I.Z.; PINTO, F.G. Diazepam, em dose única, inibe a migração celular, a estimulação macrófaga e a atividade do TNF-alfa na reação inflamatória aguda por LPS em camundongos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.44, n.4, p.613-620, 2008.

MOORE, J.N. An update on endotoxemia in horses. In: **American Association of Equine Practitioners**, Québec-Canada, 2005.

MORRISON, D.C.; ULEVITCH, R.J.; The effects of bacterial endotoxins on host mediation systems. **Am. J. Pathol**, v.93, p.527-617, 1978.



MOURA, H.V.; POMERANTZEFF, P.M.A.; GOMES, W.J. Síndrome da resposta inflamatória sistêmica na circulação extracorpórea: papel das interleucinas. **Vet. Bras. Cir. Cardiovasc.**, v.16, n.4, p.376-387, 2001.

NAOUM, P.C. Avanços tecnológicos em hematologia laboratorial. **Vet. Bras. Hemat. Hemoter.**, v.23, n.2, p.15-23, 2001.

NGUYEN, H.B. et al. Early lactate clearance is associated with biomarkers of inflammation, coagulation, apoptosis, organ dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock. **J. of Inflamm**, v.7, n.6, p.1-11, 2010.

O'BRIEN, J.M. et al. Sepsis. **Am. J. Med.**, v.120, p.1012-1022 2007.

OLSON, N.C.; HELLYER, P.W.; DODAM, J.R. Mediators and vascular effects in response to endotoxin. **Br. Vet. J.**, v.151, p.489-522, 1995.

OSTO, M. et al. Subacute endotoxemia induces adipose inflammation and changes in lipid and lipoprotein metabolism in cats. **Endocrinology**, v.152, p.804-815, 2011.

PALTRINIERI, S. Early biomarkers of inflammation in dogs and cats: the acute phase proteins. **Veterinary Research Communications**, v.31, p.125-129, 2007.

PALTRINIERI, S. The feline acute phase reaction. **Veterinary Journal**, v.177, p.26-35, 2008.

PARKER, S.J.; WATKINS, P.E. Experimental models of gram-negative sepsis. **Br. J. Surg.**, v.88, n.1, p.22-30, 2001.

PEREIRA, G.A. et al. Fisiopatologia da sepse e suas implicações terapêuticas. **Medicina, Ribeirão Preto**, v. 31, p.349-362, 1998.

PINSKY, M.R. et al Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. **Chest.**, v.103, p.565-575, 1993.

RAINER, K.; DURIEUX, M.E. Ketamine: teaching an old drug new tricks. **Anesth. Analg.**, v.87, p.1186-1193, 1998.

RAND, J. et al. Acute stress hyperglycemia in cats is associated with struggling and increased concentrations of lactate and norepinephrine. **J. Vet. Intern. Med.**, v.16, p.123–132, 2002.

SAKAI, T. et al. Ketamine suppresses endotoxina-induced NF-KB expression. **Can. J. Anaesth.**, v.47, p.1019-1024, 2000.

SEGEV, G.; KLEMENT, E.; AROCH, I. Toxic neutrophils in cats: clinical and clinicopathologic features, and disease prevalence and outcome - a retrospective case control study. **J. Vet. Intern. Med.**, v.20, p.20-31, 2006.

SERGEEFF, J.S.; ARMATRONG, P.J.; BUNCH, S.E. Hepatic abscesses in cats: 14 cases (1985-2002). **J. Vet. Intern. Med.**, v.18, p.295-300, 2004.

SHARP, C.R.; DECLUE, A.E.; HAAK, C.E. et al. Evaluation of the anti-endotoxin effects of polymyxin B in feline model of endotoxemia. **Journal of Feline Medicine and Surgery**, v.12, p.278-285, 2010.

SILVEIRA, R.C.; PROCIANOY, R.S. Níveis de interleucina-6 e fator de necrose tumoral-alfa no liquor de recém-nascidos a termo com encefalopatia hipóxica-isquêmica. **Jornal de Pediatria**, v.74, n.4, p.297-302, 2003.

SILVA, F.C.C. et al. Ketamina, da anestesia ao uso abusivo: artigo de revisão. **Ver. Neuroc.**, v.18, n.2, p.227-237, 2010

SON, K.A.; KANG, J.H.; YANG, M.P. Ketamine inhibits the phagocytic responses of canine peripheral blood polymorphonuclear cells through the upregulation of prostaglandin E2 in peripheral blood mononuclear cells in vitro. **Research in Veterinary Science**, v. 87, p.41-46, 2009.

SPANOS, A. et al. Early microvascular changes in sepsis and severe sepsis. **Shock**. v.33, n.4, 387-391, 2010.

STICH, A.N.; DECLUE, A.E. Pathogen associated molecular pattern-induced TNF, IL-1 $\beta$ , IL-6 and CXCL-8 production from feline whole blood culture. **Research in Veterinary Science**, v.90, p.59-63, 2011.

SUFFREDINI A.F. et al. The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin. **N. Engl. J. Med.**, v.321, p.280-287, 1989.

SUN, J. et al. Efficacy of ketamine on NF-kappa B and TNF-alpha production in endotoxina-treated rats. **Annals of Clinical & Laboratory Science**. v.34, n.2, p.181-186, 2004.

TAKENAKA, I. et al Ketamine suppresses endotoxin-induced tumor necrosis factor alpha production in mice. **Anesthesiology**, v.80, p.102-108, 1994.

TANIGUCHI, T. et al. Effects of propofol on hemodynamic and inflammatory responses to endotoxemia in rats, **Crit. Care Med.**, v.28, p.1101-1106, 2000.

TANIGUCHI, T.; SHIBATA, K.; YAMAMOTO, K. Ketamine inhibits endotoxin-induced shock in rats. **Anesthesiology**, v.95, p.923-932, 2001.

TANIGUCHI, T. et al. Effects of ketamine and propofol on the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 during endotoxemia in rats. **Tohoku J. Exp. Med.**, v.200, p.8-92, 2003a.

TANIGUCHI, T. et al. Dose-related effects of ketamine on mortality and cytokine responses to endotoxin-induced shock in rats. **Anesthesia and Analgesia**, v.97, p.1769-1772, 2003b.

TANIGUCHI, T. et al. The anti-inflammatory effects of ketamine in endotoxemic rats during moderate and mild hypothermia. **Anesth Analg.**, v.98, p.1114-1120, 2004a.

TANIGUCHI, T. et al. Effects of dexmedetomidine on mortality rate and inflammatory responses to endotoxina-induced shock in rats. **Critical Care Medicine**, v.32, p.1322-1326, 2004b.

TANIGUCHI, T.; YAMAMOTO, K. Anti-inflammatory effects of intravenous anesthetics on endotoxemia. **Mini-reviews Medic. Chemis.**, v.5, p.241-245, 2005.

TITHERADGE, M.A. Nitric oxide in septic shock. **Biochim. Biophys. Acta.**, v.1411, p.437-455, 1999.

TRACEY, K.J.; CERAMI, A. Tumor necrosis factor, other cytokines and disease. **Annu. Rev. Cell. Biol.**, v.9, p.317-343, 1993.

VAN DER BERGHE, G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? **J. Clin. Invest.**, v.114, p.1187-119, 2004.

VAN DER LINDEN, P. et al. Comparison of halothane, isoflurane, alfentanil and ketamine in experimental septic shock. **Anesth. Analg.**, v.70, p. 608-617, 1990.

VERONESI, R. et al. Sepsis. In: VERONESI R, FOCACCIA R. **Tratado de infectologia**. 1996. São Paulo: Atheneu; p. 887-913.

WADDELL, L.S.; BRADY, C.A.; DROBATZ, K.J. Risk factors, prognostic indicators, and outcome of pyothorax in cats: 80 cases. **J. Am. Vet. Med. Anim.**, v.221, n.6, p.819-824, 2002.

WEISS, D.J., KLAUSNER, J.S. Neutrophil-mediated erythrocyte injury: a potential cause of erythrocyte destruction in the anemia associated with inflammatory disease. **Vet. Pathol.**, v.25, p.450, 1988.

YOSHIOKA H, et al. The influence of hyperthermia in vitro on the functions of peritoneal macrophages in mice. **Jpn. J. Surg.**, v.20, p.119-122, 1990.

YOKOYAMA, T. et al. Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor- $\alpha$  in the adult mammalian heart. **J. Clin. Invest.**, v.92, p.2303-2312, 1993.

YOUSEF, K.A.; LANG, C.H. Modulation of endotoxin-induced changes in hemodynamics and glucose metabolism by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist. **Shock**, v.1, p.33-342, 1994.