

PROGRAMA DE EDUCAÇÃO CONTINUADA A DISTÂNCIA
Portal Educação

CURSO DE
**INTERPRETAÇÃO DE HEMOGRAMA
EM MEDICINA VETERINÁRIA**



Portal Educação

Aluno:

EaD - Educação a Distância Portal Educação



Portal Educação

CURSO DE **INTERPRETAÇÃO DE HEMOGRAMA EM MEDICINA VETERINÁRIA**

MÓDULO II

Atenção: O material deste módulo está disponível apenas como parâmetro de estudos para este Programa de Educação Continuada. É proibida qualquer forma de comercialização ou distribuição do mesmo sem a autorização expressa do Portal Educação. Os créditos do conteúdo aqui contido são dados aos seus respectivos autores descritos nas Referências Bibliográficas.

MÓDULO II

5 LEUCÓCITOS

Os leucócitos ou glóbulos brancos são responsáveis pelos mecanismos de defesa do organismo animal atuando conjuntamente em processos inflamatórios e imunológicos, compondo os elementos celulares da inflamação. No sangue, são observados cinco tipos diferentes de destas células, cada uma com funções e características morfológicas específicas.

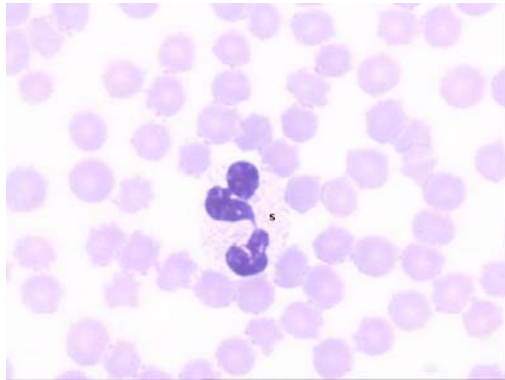
Classicamente os leucócitos eram divididos de acordo com sua morfologia em polimorfonucleares ou granulócitos, que possuem núcleo segmentado e grânulos citoplasmáticos, como os neutrófilos, eosinófilos e basófilos; e mononucleares ou agranulócitos, com núcleo não segmentado e sem grânulos no citoplasma, agrupando os monócitos e os linfócitos. No entanto, atualmente, prefere-se classificá-los em mielócitos, para aqueles que são formados na medula óssea e inclusive têm origem na mesma célula (neutrófilos, eosinófilos, basófilos e monócitos), e linfócitos, para os que são formados nos órgãos linfáticos.

Os mielócitos, apesar de morfologicamente diferentes, compartilham da mesma célula de origem, a UFC-MM ou unidade formadora de colônia mielomonocítica, diferenciando-se com a continuidade do processo de formação dos leucócitos, chamado de leucocitopoese. As características morfológicas dos mielócitos são:

- Neutrófilos (Figuras 35 e 36): possuem núcleo segmentado, formado por duas a cinco porções que se mantêm unidas por filamentos de cromatina e apresentam grânulos no citoplasma que são neutros nas colorações tipo Romanovski. O número de segmentações do núcleo acompanha o envelhecimento desta célula, assim os mais jovens têm o núcleo em forma de bastão, ainda não segmentado, por isso são chamados de bastonetes, e os mais velhos podem apresentar mais de cinco

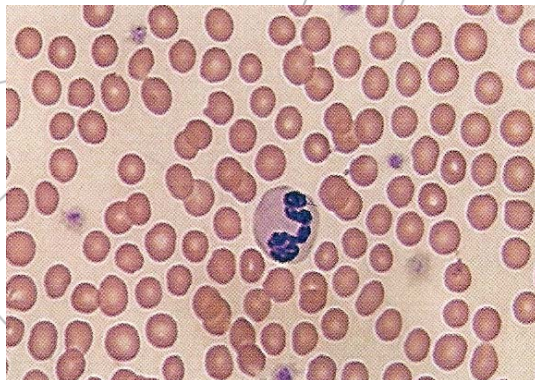
segmentações, sendo chamados de neutrófilos hipersegmentados.

FIGURA 35 - NEUTRÓFILO DE BOVINO (S)



FONTE: Garcia-Navarro, 2005.

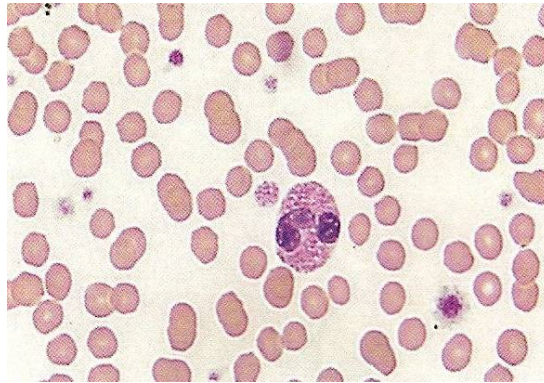
FIGURA 36 - NEUTRÓFILO DE GATO (WRIGHT MODIFICADO, 100X)



FONTE: Sink e Feldman, 2006.

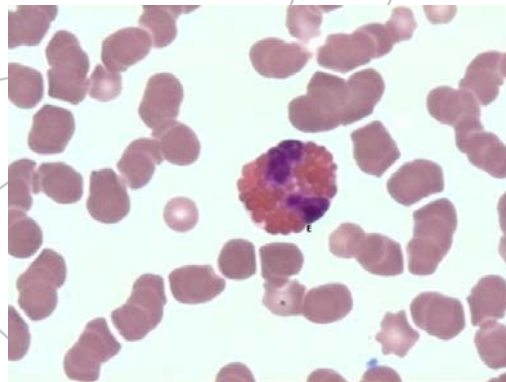
- Eosinófilos (Figuras 37 e 38): também possuem o núcleo segmentado e possuem grânulos no citoplasma, porém estes têm afinidade pelos corantes ácidos, como a eosina, e por isso os eosinófilos aparecem com coloração rósea, laranja, amarelada ou até castanha nos esfregaços sanguíneos corados por Wright ou Giemsa.

FIGURA 17 - EOSINÓFILO DE GATO (WRIGHT MODIFICADO, 100X)



FONTE: Sink e Feldman, 2006.

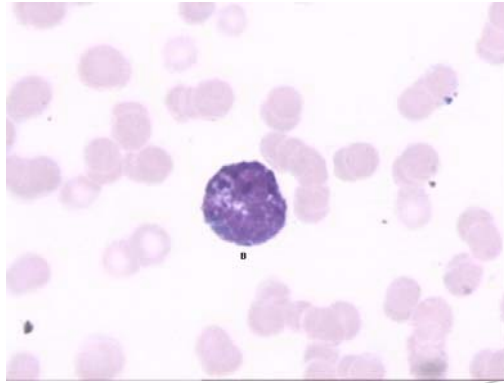
FIGURA 38 - EOSINÓFILO DE CAVALO (E)



FONTE: Garcia-Navarro, 2005.

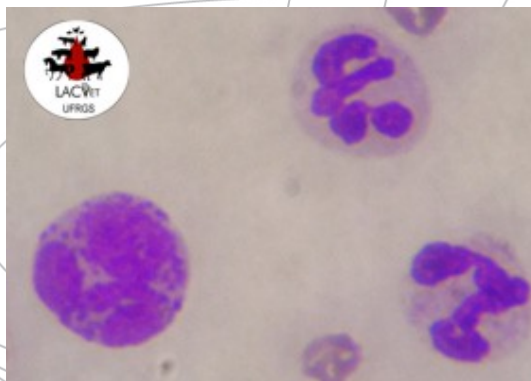
- Basófilos (Figura 39 e 40): assim como os dois tipos de leucócitos anteriores, estes possuem o núcleo segmentado e grânulos citoplasmáticos, contudo seus grânulos têm afinidade oposta a dos eosinófilos, já que os basófilos têm afinidade por hematoxilina, isto é, corantes basofílicos, e por isso apresentam coloração azulada ou roxa com os corantes hematológicos.

FIGURA 39 - BASÓFILO DE BOVINO (B) E ERITRÓCITO PARASITADO POR *ANAPLASMA MARGINALE* À DIREITA



FONTE: Garcia-Navarro, 2005.

FIGURA 40 - UM BASÓFILO E DOIS NEUTRÓFILOS DE CÃO



FONTE: Disponível em: <http://www6.ufrgs.br/favet/lacvet/hemato_caninos.htm>. Acesso em: 27 set. 2008.

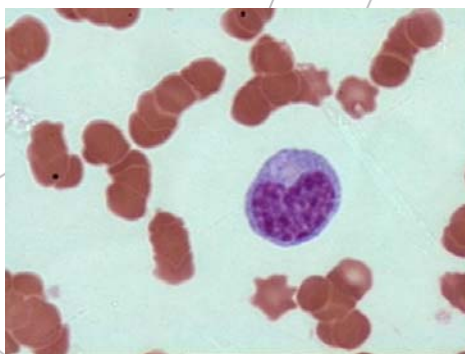
- Monócitos (Figuras 41 e 42): vimos brevemente que os monócitos são morfologicamente classificados como mononucleares agranulócitos, assim sua morfologia difere significativamente dos leucócitos anteriores. Os monócitos são maiores do que os segmentados, não apresentam grânulos e o núcleo apesar de não ser segmentado pode ter formas irregulares.

FIGURA 41 - MONÓCITO DE CÃO (WRIGHT MODIFICADO, 100X)



FONTE: Sink e Feldman, 2006.

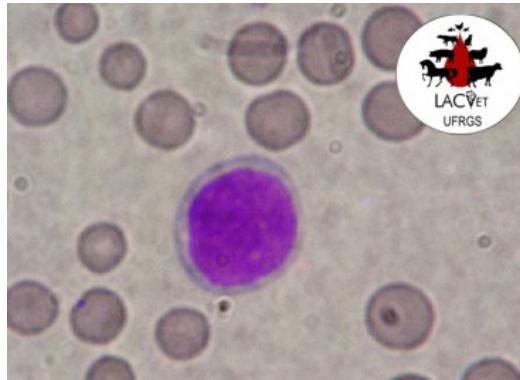
FIGURA 42 - MONÓCITO DE CAVALO



FONTE: Garcia-Navarro, 2005.

Os únicos leucócitos que, portanto, não são mielócitos são os linfócitos. Os linfócitos (Figuras 43 e 44) são células redondas ou ovais com núcleo que frequentemente acompanha o formato da célula e pode ocupar quase a totalidade do citoplasma, de cor azulada ou acinzentada. Os linfócitos possuem tamanho variável, sendo pouco maiores do que os eritrócitos ou até mesmo do tamanho dos monócitos. As duas populações de linfócitos, B e T, não podem ser distinguidas morfológicamente a partir de esfregaços convencionalmente corados pelos corantes hematológicos, para isso são necessárias colorações especiais baseadas em reações imuno-histoquímicas.

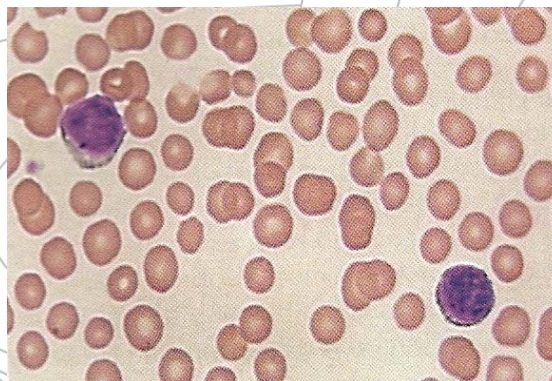
FIGURA 43 - LINFÓCITO DE BOVINO



FONTE: Disponível em: <http://www6.ufrgs.br/favet/lacvet/hemato_bovinos.htm>.

Acesso em: 27 set. 2008.

FIGURA 44 - LINFÓCITOS DE GATO (WRIGHT MODIFICADO, 100X)



FONTE: Sink e Feldman, 2006.

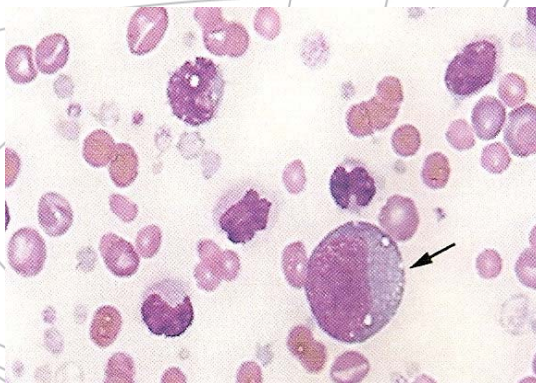
5.1 LEUCOCITOPOESE

Assim como a eritropoese, a leucocitopoese ou leucopoese ocorre no espaço extravascular da medula óssea e tem início na célula-tronco ou UFC, que dá origem a UFC-MM. Esta por sua vez, é responsável pela linhagem de células granulocíticas ou mieloides e monocíticas. A célula-tronco também origina as células que povoam os órgãos linfoides e que posteriormente formarão os linfócitos.

Na medula óssea, as células precursoras dos leucócitos são divididas em duas populações. A primeira é formada por células que sofrem mitose e a segunda por aquelas que já não se dividem mais e apenas passam por processos de amadurecimento, sendo chamadas de população ou compartimento de reserva. Na leucocitopoese, a UFC-MM dá origem ao mieloblasto e ao monoblasto. O mieloblasto é a primeira célula da granulopoese, ou seja, o processo de formação e amadurecimento dos granulócitos. As etapas deste processo, que demora em média sete dias, são:

- Mieloblasto (Figura 45): célula de citoplasma azulado, ainda sem a presença de grânulos e com nucléolos evidentes em seu núcleo, que possui formato arredondado.

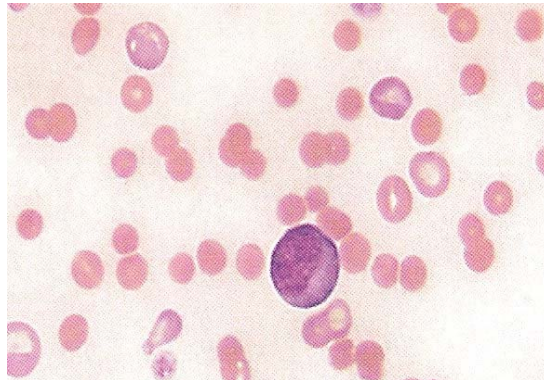
FIGURA 45 - MIELOBLASTO EM ESFREGACO SANGUÍNEO DE CÃO (WRIGHT MODIFICADO, 100X)



FONTE: Sink e Feldman, 2006.

- Promielócito (Figura 46): também chamado de progranulócito, é resultado da mitose do mieloblasto, apresenta citoplasma azul claro com grânulos primários, também chamados grânulos inespecíficos.

FIGURA 46 - PROMIELÓCITO EM ESFREGAÇÃO SANGUÍNEO DE CÃO (WRIGHT MODIFICADO, 100X)



FONTE: Sink e Feldman, 2006.

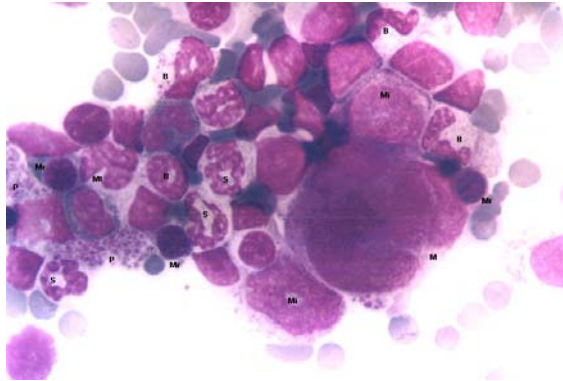
- Mielócito (Figuras 47 e 48): produzido a partir da divisão celular do promielócito, pode ser de três tipos diferentes, mielócito neutrófilo ou simplesmente mielócito, mielócito eosinófilo e mielócito basófilo. Possuem o citoplasma fracamente azulado, núcleo ainda arredondado e a síntese dos grânulos secundários ou específicos se inicia, após o término da síntese dos grânulos primários.

FIGURA 47 - MIELÓCITO EM ESFREGAÇÃO SANGUÍNEO DE CÃO (WRIGHT MODIFICADO, 100X)



FONTE: Sink e Feldman, 2006.

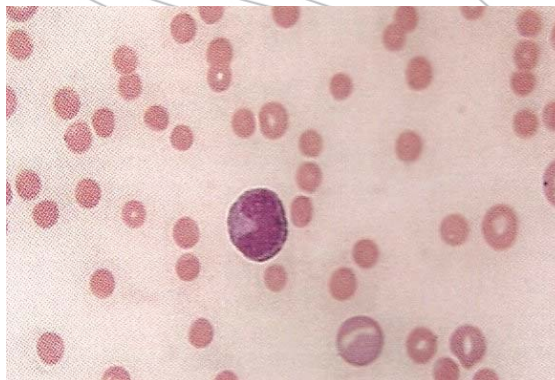
FIGURA 48 - MEDULA ÓSSEA DE SUÍNO: MEGACARIÓCITO (M), METARRUBRÓCITOS (MR), MIELÓCITOS (MI), METAMIELÓCITO (MT), BASTÕES (B), SEGMENTADOS (S) E PLAQUETAS (P)



FONTE: Garcia-Navarro, 2005.

- Metamielócito (Figura 49): cada mielócito origina dois metamielócitos da série granulocítica a que pertencem, e a partir daqui não ocorre mais divisão celular, apenas amadurecimento. Esta célula possui núcleo levemente chanfrado, comparado ao formato de um feijão, citoplasma claro e presença de grânulos específicos.

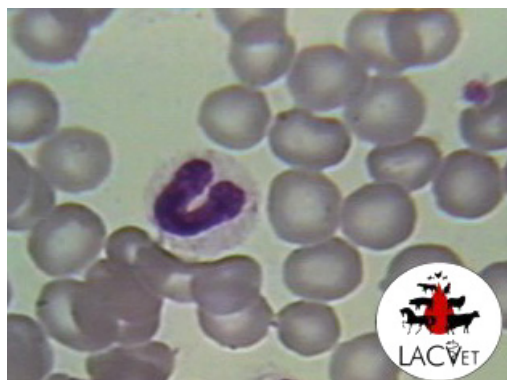
FIGURA 49 - METAMIELÓCITO EM ESFREGAÇO SANGUÍNEO DE CÃO (WRIGHT MODIFICADO, 100X)



FONTE: Sink e Feldman, 2006.

- Bastão (Figura 50): o núcleo do metamielócito se torna mais delgado, com chanfradura mais acentuada, laterais paralelas, semelhante à forma da letra C, mas ainda não se segmenta, sendo chamado de bastonete ou granulócito em bastão. Na medula óssea, compõem o *pool* ou população de maturação.

FIGURA 50 - NEUTRÓFILO EM BASTÃO, SANGUE DE CÃO



FONTE: Disponível em: <http://www6.ufrgs.br/favet/lacvet/hemato_caninos.htm>. Acesso em: 27 set. 2008.

- Segmentados (Figuras 35 a 40): por fim, quando o núcleo se segmenta em duas até cinco porções, ele passa a ser um segmentado adulto da sua linhagem, com a presença de seus grânulos específicos. Compõem o *pool* ou população de reserva.

Na monocitopoese, processo de formação e amadurecimento dos monócitos, as fases celulares são: o monoblasto, originado da UFC-MM, como dito anteriormente; o promonócito, resultante da divisão do monoblasto; e por fim, o monócito. Após a formação dos segmentados e monócitos, estes permanecem na medula óssea ainda por um tempo. Eles saem do espaço extravascular da medula passando por fenestrações intercelulares da parede de vasos endoteliais, utilizando movimentos ameboides para atingir o espaço intravascular e a corrente sanguínea.

A leucocitopoese e a saída das células maduras para a corrente sanguínea são reguladas pelas necessidades do organismo, mas a maioria da população



leucocitária permanece no interior da medula óssea. Normalmente, a quantidade de neutrófilos produzidos pela medula óssea é equivalente à migração destas células para os tecidos, havendo um controle fisiológico e patológico sobre o processo. Este controle é exercido por meio das seguintes substâncias: fator estimulante de colônia (FEC), glicoproteína estimuladora de mitoses, sintetizada por macrófagos, leucócitos e células endoteliais; anticalone, substância presente no soro e que também estimula as mitoses; prostaglandina I₂ (PGI₂) e lítio, estimuladores da granulopoese; fator inibidor de colônia (FIC), que age inibindo o FEC; calone, produzido pelos segmentados, inibe o anticalone e consequentemente as mitoses; e prostaglandina E₁ (PGE₁), prostaglandina E₂ (PGE₂) e lactoferrina, que inibem a granulopoese.

Na corrente sanguínea, os leucócitos formam duas populações distintas, a população marginal, que se encontra aderida à parede dos vasos sanguíneos e migra a uma velocidade mais lenta; e a população circulante, que migra a uma velocidade maior, juntamente ao plasma e aos eritrócitos. Em cães, bovinos, equinos e seres humanos, o número de células no compartimento marginal e no compartimento circulante são equivalentes, enquanto no gato, a população marginal é duas a três vezes maior do que a circulante.

Diferentemente dos demais leucócitos, a formação de linfócitos, denominada linfopoese ou linfocitopoese, não ocorre no interior da medula óssea. Uma célula originária da célula-tronco, e que não segue a linhagem mielomonocítica, migra para o timo, onde sofre uma diferenciação, e em seguida migra novamente para os demais órgãos linfáticos, nos quais origina uma população de linfócitos timo-dependentes, os chamados linfócitos T.

Outra célula originária da célula-tronco migra para a bolsa de Fabrício (nas aves), sofre uma diferenciação, de onde segue para os outros órgãos linfáticos, formando a população de células B ou bolsa-dependentes. Nos mamíferos, ainda não está claro qual é o órgão que corresponde à bolsa, e para alguns autores é provável que este nem exista, sendo que a diferenciação dos linfócitos B ocorreria dentro da própria medula óssea.

Uma diferença dos demais leucócitos é o fato de que os linfócitos podem entrar e sair da corrente sanguínea mais de uma vez, e sua vida média é significativamente mais longa que a deles. Outra especificidade é que mesmo depois de maduros, os linfócitos podem retornar a blastos e se dividir, aumentando a

população; isto ocorre especialmente nos casos em que há estimulação destas células a partir de determinados antígenos.

5.2 FUNÇÕES DOS LEUCÓCITOS

A principal área de atuação dos leucócitos nos animais e também no ser humano é o processo inflamatório. Ali, os leucócitos atuam identificando, neutralizando e destruindo antígenos, que podem ser exógenos, de origem externa ao organismo, e endógenos, produzidos pelo próprio organismo. As funções específicas de cada leucócito estão descritas a seguir:

- **Neutrófilos:** quando estão maduros estes são liberados pela medula óssea para a corrente sanguínea e dali migram para o foco inflamatório através do endotélio vascular. Eles compõem a primeira linha de defesa celular contra microrganismos, são responsáveis por fagocitose e possuem ação bactericida, incluindo a quimiotaxia seguida de ingestão e degranulação, que provoca a morte bacteriana. Sua ação não se limita a bactérias, também agindo sobre fungos, leveduras, algas, parasitas e vírus.
- **Eosinófilos:** possuem capacidade fagocítica e bactericida, assim como os neutrófilos, porém são menos eficazes do que estes. Os eosinófilos aderem-se a helmintos contribuindo na eliminação destes e são atraídos por mediadores químicos liberados pelos mastócitos.
- **Basófilos:** estas células são fonte de mediadores do processo inflamatório, e consideradas pouco importantes, inclusive por sua pequena presença do sangue.
- **Monócitos:** fagocitam e digerem materiais estranhos, debris celulares e células mortas. Contra as bactérias são menos eficazes do que os neutrófilos. Os monócitos deixam a circulação com ou sem a presença de processos inflamatórios, e uma vez nos tecidos, eles se transformam em macrófagos, que contém maior número de enzimas proteolíticas e



grânulos, em relação aos primeiros. Raramente, os macrófagos são vistos em esfregaços sanguíneos, o que pode ocorrer em doenças como erlichiose canina, leishmaniose e histoplasmose.

- Linfócitos: compõem a primeira linha de defesa imunológica contra infecções e podem ser de dois tipos, B e T. Os linfócitos T circulam entre os sistemas sanguíneo e linfático, produzindo substâncias citotóxicas e mediadoras do processo inflamatório, enquanto os linfócitos B permanecem mais fixos, especialmente nos tecidos linfoides, produzindo os anticorpos.

Resumindo, entre os mecanismos utilizados pelos leucócitos no processo inflamatório, estão:

- Fagocitose: mecanismo de ingestão de uma partícula sólida pela célula. Os leucócitos fagocitários são os neutrófilos, eosinófilos e monócitos. Os neutrófilos são geralmente os primeiros a chegar aos focos de inflamação, onde iniciam a fagocitose e se concentram principalmente contra as bactérias. Em seguida, vêm os monócitos, responsáveis por fagocitar partículas maiores, tais como fibrina, complexos antígeno-anticorpo, detritos celulares e até mesmo os neutrófilos que morreram em função da ação de toxinas bacterianas ou de suas próprias enzimas citolíticas. Já a fagocitose realizada pelos eosinófilos é mais específica e vagarosa.
- Citotoxicidade: a citotoxicidade é o mecanismo que envolve a produção de substâncias tóxicas às células patogênicas. Este mecanismo é de responsabilidade dos linfócitos T, que migram até os pontos de inflamação, secretam estas substâncias, chamadas de linfocinas, que atuam sobre bactérias, fungos, protozoários e células neoplásicas ou parasitadas por vírus.
- Produção de anticorpos: este papel é desempenhado pelos linfócitos B, que quando estimulados pelos antígenos, transformam-se em plasmócitos e secretam imunoglobulinas, os anticorpos, responsáveis pela imunidade humoral.



Os leucócitos chegam ao foco do processo inflamatório por diapedese, isto é, passando por espaços entre as células endoteliais da parede dos vasos sanguíneos. Para isso são necessárias substâncias que atraem estas células para o foco inflamatório, tais como componentes do sistema complemento, especialmente C5, eosina, produtos de bactérias, complexos antígeno-anticorpo e inclusive os detritos de neutrófilos que já morreram.

Os neutrófilos são geralmente os mais mobilizados nos processos inflamatórios; dos quais os primeiros a migrarem são aqueles que se encontram na população marginal dos vasos, depois os do compartimento de reserva da medula óssea e por fim, os do compartimento mitótico da medula, o que pode desencadear a liberação de células ainda imaturas na corrente sanguínea.

Um neutrófilo maduro permanece entre seis e quatorze horas na circulação, antes de migrar para o processo inflamatório. Ali, após sua ação fagocítica, os neutrófilos são destruídos tanto pela ação de toxinas liberadas pelos agentes fagocitados como pelas substâncias presentes no próprio vacúolo citoplasmático onde retém o agente, chamado fagossoma. Esta fase é considerada aguda no processo inflamatório.

Após a fase aguda, é o momento da atuação dos linfócitos, que anteriormente tinham dificuldade de acessar o foco da inflamação pela presença de corticosteroides, que atuam como linfodepressores. Os linfócitos são estimulados conforme o antígeno presente no foco, isto é se o antígeno induz resposta imunológica tipo T, estes linfócitos migrarão, já se o antígeno é imunogênico para linfócitos B, estes também serão atraídos, porém sempre em menor número, visto que a atuação dos linfócitos B é muito mais sistêmica do que localizada.

Praticamente em conjunto à chegada dos linfócitos, também ocorre a chegada dos monócitos ao sítio da inflamação. Nos tecidos, os monócitos diferenciam-se em macrófagos e agem sobre as partículas maiores e restos celulares, como dito anteriormente. Assim, o aumento do número de monócitos circulantes geralmente está relacionado ao término da fase crítica da inflamação.

Quanto aos eosinófilos, estes estão geralmente ausentes na fase aguda da inflamação, sendo mais frequentes com o passar do tempo ou ainda em processos inflamatórios desencadeados por alérgenos (reação de hipersensibilidade) e parasitas, especialmente os que agridem tecidos. Os basófilos são raros, tanto na

corrente sanguínea como na inflamação, sendo sua presença considerada rara, mas geralmente estimulada pela presença dos eosinófilos.

6 LEUCOPENIA E LEUCOCITOSE

As alterações quantitativas dos leucócitos na corrente sanguínea são chamadas de leucopenia, quando ocorre a diminuição, e leucocitose, quando há aumento do número dessas células circulantes. Ambas podem ser decorrentes de alterações numéricas de todos os tipos de leucócitos, bem como de apenas um ou alguns deles, e os motivos para que estas alterações aconteçam são diversos, como veremos adiante. As alterações quantitativas dos diferentes tipos de leucócitos são:

- Neutrófilos: neutropenia e neutrofilia, diminuição e aumento do número de neutrófilos, respectivamente (e assim será citado com os demais);
- Eosinófilos: eosinopenia e eosinofilia, para eosinófilos também se usa o termo aneosinofilia, quando este tipo de leucócitos encontra-se ausente;
- Basófilos: basopenia ou basofilia;
- Monócitos: monocitopenia ou monocitose;
- Linfócitos: linfopenia ou linfocitose.

7 NEUTROFILIA

As neutrofilias correspondem ao aumento do número de neutrófilos circulantes, considerando-se os valores de referência da espécie animal em questão. Elas respondem por até 98% das causas de leucocitose. A neutrofilia pode ser tanto fisiológica como patológica. A neutrofilia fisiológica ou pseudoneutrofilia não está relacionada a nenhum tipo de doença e ocorre pela liberação súbita de neutrófilos da população marginal para a população circulante.

Ela pode ser observada após as refeições, durante o parto, após exercícios intensos ou prolongados, vômitos, convulsões, estresse (medo), excitação ou



durante taquicardia paroxística. Estas situações comumente provocam a liberação de adrenalina, que age diminuindo a adesividade dos neutrófilos à parede do endotélio. A neutrofilia fisiológica geralmente se mantém por três a quatro horas, com um incremento de até 80% na quantidade de neutrófilos circulantes, e devido à ausência de mobilização da medula óssea, não ocorre desvio nuclear à esquerda.

Um segundo tipo de neutrofilia inclui aquelas induzidas pelos corticoides. A liberação endógena de corticoides estabiliza a membrana destas células, impedindo sua migração aos focos de processo inflamatório, contudo, o estímulo à medula óssea permanece e células do *pool* de reserva são mobilizadas para o sangue, alguns bastões também podem ser mobilizados produzindo desvio à esquerda regenerativo leve.

A ação conjunta destes dois mecanismos provoca um aumento do número de neutrófilos circulantes, que geralmente leva à neutrofilia por 12 a 24 horas. Nas condições em que o nível de estresse se mantém por longos períodos, a neutrofilia tende a se tornar menos intensa com o passar do tempo, especialmente devido ao esgotamento da medula óssea. As situações em que este tipo de neutrofilia ocorre são:

- Dor,
- Trauma, inclusive reticulopericardite traumática em bovinos;
- Anestesia;
- Pós-operatório, que não deve ser confundido com infecção pós-cirúrgica;
- Intoxicações metabólicas, como uremia, acidose metabólica ou diabética e eclâmpsia, hipocalcemia puerperal (Febre do Leite);
- Gota úrica (excesso de ácido úrico);
- Deslocamento do abomaso;
- Reações de hipersensibilidade ou neoplasias malignas.

Já a neutrofilia propriamente inflamatória ou patológica está presente nas infecções agudas, principalmente naquelas desencadeadas por microrganismos piogênicos, como cocos, espiroquetas, certos fungos e parasitas, e também em processos inflamatórios crônicos que sofrem reagudização. As principais causas de neutrofilia patológica nos animais são:



- Bactérias como *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Pseudomonas*, *Pasteurella*, *Corynebacterium*, *Sphaerophorus*, entre outras;
- Infecções por *Clostridium*, como *C. sordelli*, *C. botulinum*;
- Raiva, na fase inicial da doença. Obs: nas demais viroses geralmente ocorre neutropenia na fase inicial e a neutrofilia somente ocorre quando há infecções bacterianas secundárias;
- Piometra canina (empiema uterino);
- Envenenamentos por fósforo, chumbo, mercúrio, arsênico, estrógeno, digitalina e venenos de artrópodes peçonhentos;
- Fase inicial da regeneração de hemorragias: o estímulo da medula óssea para produção de eritrócitos pode ser acompanhado pela produção de neutrófilos, que leva à neutrofilia, e também ocorre nas anemias hemolíticas;
- Necrose em órgãos como miocárdio, pâncreas, rins, fígado e tubo digestivo;
- Leucemia granulocítica, na qual ocorre elevação do número de neutrófilos maduros e também de seus precursores;
- Enfermidades imunomediadas;
- Queimaduras;
- Doenças do colágeno;
- Outras causas, como neutrofilia idiopática crônica.

Nessas situações a necessidade de fagocitoses encontra-se elevada, porém se o processo inflamatório ou infeccioso não se resolve, a medula óssea pode sofrer esgotamento, sendo obrigada a liberar células ainda jovens na circulação. Como forma de compensação, a medula óssea pode acelerar a granulopoese, que dura em média sete dias, passando a apenas quatro dias.

De maneira generalista, a intensidade da neutrofilia é regulada por fatores como a espécie animal em questão, a localização do processo inflamatório e o tipo do agente envolvido. A espécie interfere porque cães tendem a responder drasticamente, aumentando de modo exorbitante o número de neutrófilos, apresentando neutrofilias com contagens de até 70 mil neutrófilos/mm³ de sangue, já os gatos respondem com menor intensidade do que os cães, enquanto equinos e

bovinos, raramente apresentarão contagens de 30 mil neutrófilos/mm³ de sangue, apenas em situações extremas. Essa diferença de resposta entre espécies também tem relação com a proporção de neutrófilo: linfócito presente em cada uma delas.

A localização do processo inflamatório permite a afirmação seguinte: quanto mais localizado (focal) o processo inflamatório, mais intensa será a neutrofilia, enquanto mais generalizado o processo menor a neutrofilia será. Assim, piometra e abscessos acarretam neutrofilias muito mais intensas do que uma septicemia, por exemplo. E quanto ao agente é observado que bactérias gram-positivas determinam neutrofilia mais intensa do que as bactérias gram-negativas, e de modo geral, todas as bactérias determinam maior neutrofilia do que os vírus.

8 NEUTROPENIA

A neutropenia, diminuição do número de neutrófilos circulantes, é a causa mais comum de leucopenia nos animais, ela é considerada um sinal de agravamento do quadro clínico e quando apresenta características progressivas é tida como mal prognóstico para o caso em discussão. São observados três mecanismos na neutropenia: sequestro, consumo excessivo e granulopoesse ineficaz.

A neutropenia por sequestro ocorre em choques anafiláticos e nas endotoxemias, situações em que os neutrófilos do compartimento circulante passam para o compartimento marginal devido a um aumento da adesividade às células endoteliais. Após quatro a seis horas, o processo de marginação diminui e a neutropenia também, a normalização geralmente ocorre em um dia. Como as endotoxemias também estimulam a mobilização de neutrófilos da medula óssea, o número circulante destas células também pode se manter normal quando estas ocorrem.

O segundo mecanismo envolvido na neutrofilia, o consumo excessivo dos neutrófilos, ocorre quando as necessidades teciduais exacerbam a capacidade de produção da medula óssea, sendo esta incapaz de repor o número de neutrófilos no sangue. Nesses casos, a medula óssea não está comprometida, apenas o tempo não é suficiente, o que normalmente se estabiliza após dois ou três dias, com o



aparecimento de regeneratividade, isto é, a liberação de células jovens da medula para a corrente sanguínea. Por isso, a neutropenia pode ser regenerativa ou não.

No caso da neutropenia regenerativa, a lógica é a mesma das anemias regenerativas, ou seja, há redução de número de neutrófilos maduros, porém há presença de células jovens indicando resposta efetiva da medula óssea com instalação de hiperplasia granulocítica. Por outro lado, a neutrofilia sem sinais de regeneratividade pode representar a estafa da medula óssea, ou seja, uma hipoplasia, o que em termos de prognóstico é muito ruim.

Além da estafa também pode ocorrer ineficácia da medula, produzindo neutrófilos incapazes de realizar fagocitose ou até mesmo células neoplásicas, que ficam retidas na própria medula óssea. Clinicamente não será possível distinguir tais formas de neutropenia, sendo necessária a análise da medula óssea para tal.

Situações que levam à neutropenia incluem:

- Infecções bacterianas como febre tifoide (*Salmonella typhi*), paratifoide (*Salmonella paratyphi*), brucelose, tularemia (*Francisella tularensis*);
- Infecções bacterianas piogênicas de caráter hiperagudo, tais como pneumonia, peritonite, reticuloperitonite, mastite, salmonelose equina;
- Doenças causadas por riquetsias, como a erlichiose monocítica canina (*Ehrlichia canis*);
- Viroses como cinomose, parvovirose, hepatite infecciosa canina, panleucopenia felina, peste suína e AIE.
- Doenças causadas por protozoários como malária e leishmaniose;
- Infecções graves como tuberculose ou septicemias, especialmente em pacientes imunossuprimidos;
- Iatrogênica, desencadeada por drogas ou agentes que induzem à hipoplasia medular, tais como irradiação, cloranfenicol, benzeno, mostarda nitrogenada, antagonistas do ácido fólico, análogos da purina e da pirimidina, vimblastina e colchicina;
- Sensibilidade individual a alguns produtos químicos, como aminopirina, fenotiazinas, sulfonamidas, drogas antifoides, anticonvulsivantes, anti-histamínicos, tranquilizantes e antimicrobianos;
- Disfunções hematológicas que provocam neutropenia em conjunto a



uma anemia arregenerativa, por exemplo;

- Cirrose hepática com esplenomegalia e lúpus eritematoso;
- Estados de debilidade e caquexia;
- Estágios iniciais de reações contra proteínas estranhas;
- Neutropenia cíclica, neutropenia hipoplásica, agranulocitose infantil e neutropenia esplênica primária, todas hereditárias e bastante raras.

9 DESVIO NUCLEAR DOS NEUTRÓFILOS

O desvio nuclear dos neutrófilos é o nome dado a situações onde aparecem neutrófilos circulantes que não possuem o núcleo com dois a cinco segmentos; ele pode ser de dois tipos:

- Aparecimento de células jovens, de núcleo pouco ou nada segmentado, chamado desvio nuclear de neutrófilos à esquerda ou DNNE;
- Aparecimento de células velhas, com núcleo hipersegmentado, chamado desvio nuclear de neutrófilos à direita ou DNND.

O DNNE também pode ser classificado quanto à quantidade de células jovens em relação ao número de células maduras, isto é, de acordo com a regeneratividade, sendo dividido em dois tipos:

- DNNE regenerativo: é o desvio que acompanha a neutrofilia, no qual o número de bastões ou outras células jovens (metamielócito, mielócito, promielócito e até mieloblasto) é sempre menor do que o de neutrófilos adultos; esta condição geralmente representa bom prognóstico e está de acordo com a evolução fisiológica dos processos inflamatórios;
- DNNE degenerativo: pode representar um aumento do número de bastões sem aumento ou até diminuição do número de neutrófilos maduros ou quando a quantidade de bastões supera a dos neutrófilos adultos, independente de que estejam normais ou alterados. O DNNE degenerativo pode ocorrer por aumento da velocidade de destruição dos neutrófilos fazendo com que a medula óssea não tenha tempo hábil para



repor estes números ou por alguma interferência direta na medula óssea que prejudica o processo de maturação destes segmentados; em qualquer um dos casos, o prognóstico não é bom e deve ser considerado de reservado a ruim.

O DNNE, regenerativo ou degenerativo, ainda pode ser classificado em três outras formas, desta vez conforme o tipo de célula jovem presente na corrente sanguínea do animal:

- DNNE discreto ou leve: esta forma de desvio nuclear de neutrófilos a esquerda se refere à presença do número aumentado apenas de bastões;
- DNNE moderado: quando estão presentes bastões em número mais elevado que o esperado e também há a presença de metamielócitos;
- DNNE acentuado ou intenso: nome dado à condição em que além da maior quantidade de bastões há metamielócitos e mielócitos circulantes.

De um modo geral, podemos afirmar que a intensidade da neutrofilia indica a resistência do animal à situação enquanto o DNNE sugere a virulência do patógeno, isto é, a neutrofilia pode ser considerada de bom prognóstico enquanto o DNNE não. Já o DNND representa a manutenção dos neutrófilos na corrente sanguínea por mais tempo do que o esperado (em média 10 horas), assim estes continuam sofrendo segmentação de seus núcleos, apresentando-se com seis ou mais segmentos nucleares.

Estas células, consideradas envelhecidas, geralmente não são mais tão eficazes, por isso a presença dos neutrófilos idosos ou hipersegmentados também não é considerada de bom prognóstico. Algumas situações que podem provocar o DNND são: ocorrência de processo supurativo de longa duração, no qual há um esgotamento da medula óssea, desencadeando tanto o desvio à esquerda quanto o desvio à direita; corticoides endógenos ou exógenos, que agem sobre os neutrófilos provocando a estabilidade da membrana destas células, dificultando e até impedindo a diapedese, fazendo que estes permaneçam na circulação e sofram hipersegmentação.

10 EOSINOFILIA

A eosinofilia corresponde ao aumento do número de eosinófilos circulantes e não apresenta importância clínica tal qual uma neutrofilia ou linfocitose, porém também merece atenção e discussão sobre suas causas. Geralmente a eosinofilia é observada quando há lesão em tecidos ricos em mastócitos, como a pele, o tecido subcutâneo, o trato gastrointestinal, pulmões, trato genital feminino, testículos, serosa peritoneal, e fígado (apenas nos cães).

Os mastócitos liberam histamina, substância vasoativa e quimiotática para os eosinófilos, assim estes são mobilizados ao sítio do processo inflamatório e consequentemente também da medula óssea para a circulação. As situações nas quais é observada eosinofilia são:

- Término da fase aguda de processos inflamatórios, a eosinofilia denota recuperação do organismo;
- Reações alérgicas, em que há hipersensibilização, como asma brônquica, edema angioneurótico, urticária, febre do feno (rinite alérgica sazonal) e sensibilidade a medicamentos;
- Doenças na quais a eosinofilia é considerada uma característica importante, por exemplo, miosite eosinofílica, granuloma eosinofílico felino e gastroenterite eosinofílica;
- Dermatopatias parasitárias (sarna sarcóptica e outras), infecções parasitárias com lesões teciduais profundas (triquinelose, equinococose, fasciolose), dirofilariose e parasitoses intestinais;
- Dermatopatias como pênfigo;
- Infiltração eosinofílica pulmonar em doenças como aspergilose broncopulmonar alérgica, pneumonia eosinofílica crônica e eosinofilia pulmonar tropical;
- Doenças hematopoiéticas: como leucemia mielocítica, leucemia eosinofílica, policitemias e doenças tipo Hodgkin;
- Enfermidades diversas: panosteíte (cães de grande porte, em fase de

crescimento), neoplasias acompanhadas de metástases, irradiação, artrites, sarcoidose, envenenamentos, anomalia hereditária, e Síndrome Hipereosinofílico, descrita em humanos e gatos, de causa desconhecida.

11 EOSINOPENIA OU ANEOSINOFILIA

A redução do número de eosinófilos circulantes (eosinopenia) ou até mesmo a ausência deste tipo de leucócitos (aneosinofilia) ocorre especialmente em condições nas quais há liberação endógena ou administração exógena de corticoides, tais como:

- Fase aguda dos processos inflamatórios;
- Estresse emocional;
- Após exercício físico intenso;
- No parto;
- Na presença de toxemias, por exemplo, no coma diabético, uremia ou processo hemolítico agudo;
- Choque e outras situações de anóxia;
- Cólicas de qualquer tipo;
- Síndrome de Cushing – hiperadrenocorticismos.

Os eosinófilos são inibidos pelos corticoides, pois estes agem como anti-histamínicos. Além disso, há uma teoria, ainda não comprovada, de que os corticoides também exerceriam papel lítico sobre os eosinófilos.

12 BASOFILIA

A basofilia, ou aumento do número de basófilos circulantes, está geralmente associada à eosinofilia. Uma causa comum de basofilia é a hemorragia interna, especialmente pela presença da heparina.

13 MONOCITOSE

O aumento do número de monócitos acontece em processos em que há formação de pus e presença de restos teciduais, já que estas células agem fagocitando grandes partículas. Na fase aguda de processos inflamatórios, a monocitose é comum apenas no cão, sendo ocasional no gato e rara em bovinos, equinos e seres humanos. A monocitose ocorre nas seguintes situações:

- Piometra, abscessos;
- Desnutrição e caquexia;
- Inflamações crônicas inespecíficas;
- Doenças de natureza crônica de causa bacteriana, tais como tuberculose, brucelose, criptococose e endocardite bacteriana subaguda;
- Algumas doenças causadas por protozoários, como malária, tripanossomíases e babesiose;
- Doenças causadas por riquetsias, como a Febre Maculosa (*Rickettsia rickettsii*) e a erlichiose monocítica canina;
- Parvovirose, devido à necrose do epitélio intestinal;
- Distúrbios hematológicos como leucemia linfocítica, monocítica e mieloide, e casualmente no linfossarcoma;
- Hemólise, principalmente a intravascular, em que os monócitos agem fagocitando o estroma das células lisadas;
- Neoplasias de órgãos como ovários, estômago e glândulas mamárias;
- Necroses, que quanto maiores ou mais extensas no organismo, mais acentuada será a monocitose;
- Doenças imunomediadas, como lúpus eritematoso e artrite reumatoide;
- Doenças granulomatosas como sarcoidose (doença granulomatosa sistêmica de etiologia desconhecida), colite ulcerativa e enterite regional (Doença de Crohn);
- Envenenamento por tetracloreto (narcótico tóxico ao sistema nervoso central e ao fígado utilizado como solvente).



A monocitopenia, por sua vez, não possui significado clínico, por isso não será abordada em capítulo específico.

14 LINFOCITOSE

O aumento do número de linfócitos acima dos limites da espécie em questão é desencadeado por situações como:

- Idade: animais jovens comumente apresentam linfocitose, pois nesta fase o desenvolvimento do sistema imunológico é preponderante e intenso;
- Vacinas: após a administração de vacinas ou imunógenos é comum que o animal responda com uma linfocitose transitória, independente da idade do animal;
- Infecções: especialmente as de natureza crônica, quando o agente não é completamente eliminado mesmo com tratamento ou na fase de convalescência, tais como tuberculose e brucelose;
- Viroses: nas quais o número de linfócitos tende a se elevar anteriormente ao que faria em outras infecções, já que os vírus geralmente desencadeiam maior ação antigênica e consequente maior resposta imunológica;
- Protozoonoses: como doença de Chagas e toxoplasmose, que se caracterizam por apresentar linfocitose persistente, ainda que não exacerbada;
- Fase crônica ou de convalescência em processos inflamatórios;
- Subnutrição: em qualquer faixa etária, mas principalmente nos animais jovens;
- Leucemias: a linfocitose pode aparecer de modo persistente antes do desenvolvimento de uma leucemia (em gatos, causada pelo FeLV) ou linfossarcoma, conhecida como linfocitose pré-leucêmica, durante a própria leucemia ou como leucose linfocítica (leucose bovina);
- Linfadenopatias inespecíficas: causas diversas que levam a inflamações

locais ou generalizadas dos órgãos linfáticos e são acompanhadas por linfocitose.

15 LINFOPENIA

A linfopenia ou diminuição do número de linfócitos circulantes está geralmente relacionada a uma queda da resposta imunológica do animal e pode ser consequência de:

- Fase aguda de processo inflamatório: no período de incubação do agente e de sua multiplicação exponencial geralmente há uma linfopenia transitória, que pode estar associada a uma neutropenia também transitória. Posteriormente, os valores quantitativos destas células voltam a se elevar, e no caso dos linfócitos é comum até que ultrapassem os limites de referência nas fases crônicas ou de convalescência da doença.
- Linfopenia de doenças crônicas e progressivas: por exemplo, cirrose hepática; tuberculose linfonodular; neoplasias; doenças mieloproliferativas, como doenças tipo Hodgkin, linfossarcomas, reticulossarcomas, leucemia linfocítica do tipo aleucêmica; blastomicose, hiperadrenocorticismos e hipotireoidismo.
- Linfopenia iatrogênica: causada pelo uso de antagonistas do ácido fólico, drogas antineoplásicas como trietilemelamina, e uso prolongado ou excessivo de corticoides.
- Comprometimento da produção de linfócitos por ação de quimioterápicos ou irradiação.
- Enteropatias, pois os intestinos são drenados por inúmeros vasos linfáticos, que levarão a uma perda acentuada de linfa e também de linfócitos.

16 ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS DOS LEUCÓCITOS

Assim como ocorre com os eritrócitos, os leucócitos também sofrem alterações em sua morfologia que representam determinados processos ou facilitam a interpretação do quadro do animal. Para fins didáticos, as alterações serão abordadas conforme do tipo de leucócito.

17 ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS DOS NEUTRÓFILOS

As alterações dos neutrófilos podem ser previamente divididas em alterações nucleares, alterações tóxicas e presença de inclusões:

17.1 ALTERAÇÕES NUCLEARES

As alterações nucleares geralmente não modificam a morfologia do citoplasma da célula e apenas o núcleo apresenta-se “anormal”.

DNNE

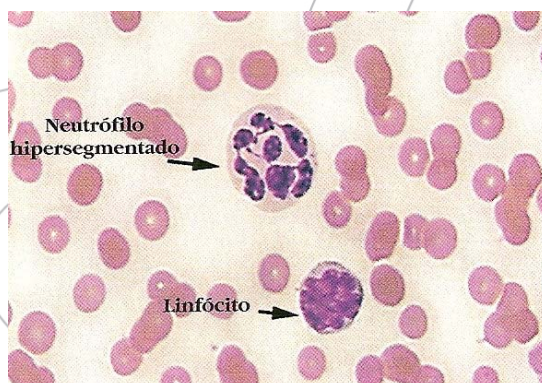
Já explicado anteriormente, o desvio nuclear de neutrófilos à esquerda é o nome dado à presença de granulócitos jovens na corrente sanguínea, que por sua imaturidade apresentam hipossegmentação do núcleo. A classificação do DNNE e a morfologia destas células foram apresentadas nas sessões anteriores (5.1 Leucocitopoese e 9 Desvio Nuclear de Neutrófilos).

Neutrófilos hipersegmentados (Figura 51)

Citados anteriormente no desvio nuclear de neutrófilos à direita ou DNND, a presença destes neutrófilos com núcleo hipersegmentado, com mais de cinco segmentos, também chamados de polilobócitos, deve-se à ação de agentes como corticoides, que prejudicam a diapedese destas células fazendo com que elas envelheçam dentro da corrente sanguínea.

Em geral, a presença de neutrófilos hipersegmentados associada à leucocitose refere-se à presença de corticoide endógeno ou, principalmente, administração de corticoide exógeno. E quando os neutrófilos hipersegmentados estão presentes em animais sem leucocitose ou com leucopenia, é possível que já tenha se instalado um esgotamento da medula óssea.

FIGURA 51 - NEUTRÓFILO HIPERSEGMENTADO E LINFÓCITO EM ESFREGAÇO SANGUÍNEO DE GATO (WRIGHT MODIFICADO, 100X)

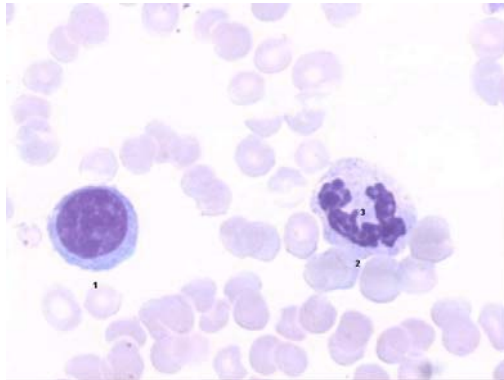


FONTE: Sink e Feldman, 2006.

Cromatina sexual (Figura 52)

A cromatina sexual, também denominada corpúsculo de Barr, refere-se à presença de uma segmentação a mais no núcleo dos neutrófilos, em forma de baqueta, de tamanho menor do que as outras segmentações. As baquetas se formam nos neutrófilos das fêmeas e não tem relação com hipersegmentação nuclear. Em seres humanos, a pesquisa de corpúsculos de Barr em esfregaços sanguíneos é bastante utilizada em casos de suspeita de indivíduo intersexo.

FIGURA 52 - LINFÓCITO (1) E NEUTRÓFILO (2) COM CORPÚSCULO DE BARR EVIDENTE (3) EM SANGUE DE CAVALO

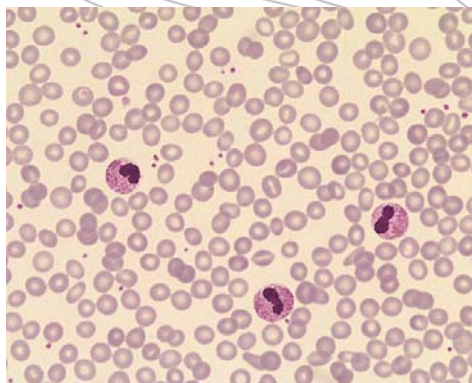


FONTE: Garcia-Navarro, 2005.

Anomalia de Pelger-Hüet (Figura 53)

A anomalia de *Pelger-Hüet* é uma doença de causa congênita, bastante rara, na qual o núcleo dos neutrófilos não se segmenta, permanecendo na forma de bastão, mas aparentemente sem sofrer decréscimos na sua funcionalidade ou na quantidade destas células circulantes.

FIGURA 53 - TRÊS NEUTRÓFILOS HUMANOS EM PORTADOR DA ANOMALIA DE PELGER-HÜET (MGG, 50X)



FONTE: Disponível em: <<http://www.hematologica.pl/Atlas3/Angielska/Granulopoiesis/89e.htm>>.

Acesso em: 25 nov. 2008.

17.2 ALTERAÇÕES TÓXICAS

Existem quatro tipos diferentes de alterações tóxicas dos neutrófilos. Alguns autores consideram que estas alterações representam níveis diferentes de toxicidade no organismo e consequentemente nas células, por isso serão apresentadas de acordo com esta possível ordem de relevância: basofilia citoplasmática, vacuolização tóxica, granulação tóxica e por fim, corpúsculo de Döhle.

Basofilia citoplasmática (Figura 54)

Na basofilia citoplasmática, os neutrófilos apresentam citoplasma na cor azul ou acinzentada, que pode ser homogênea ou não, e que pode se manifestar também nas formas jovens. A basofilia citoplasmática dos neutrófilos dos animais é considerada equivalente às granulações tóxicas presentes nos eritrócitos dos seres humanos.

FIGURA 54 - ESFREGAÇO DE SANGUE PERIFÉRICO MOSTRANDO DOIS BASTÕES (B) E UM NEUTRÓFILO (S) AO CENTRO. OS BASTÕES APRESENTAM BASOFILIA E VACUOLIZAÇÃO TÓXICA NO CITOPLASMA.

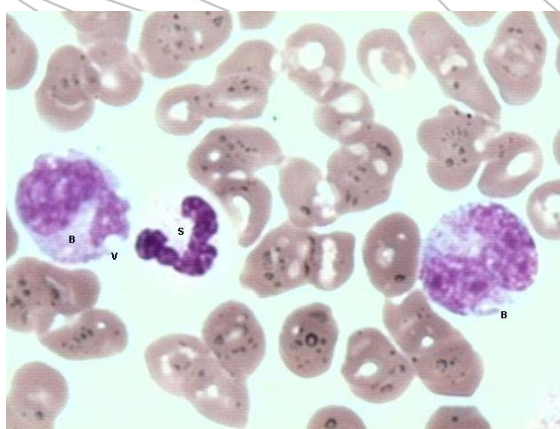


FIGURA 54. Esfregaço de sangue periférico mostrando dois bastões (B) e um neutrófilo (S) ao centro. Os bastões apresentam basofilia e vacuolização tóxica no citoplasma (Garcia-Navarro, 2005).

Vacuolização tóxica (Figura 56)

A vacuolização tóxica aparece na forma de vacúolos, como se fossem bolhas, de número e tamanho variados no citoplasma dos neutrófilos. São observadas em casos mais graves de toxemia.

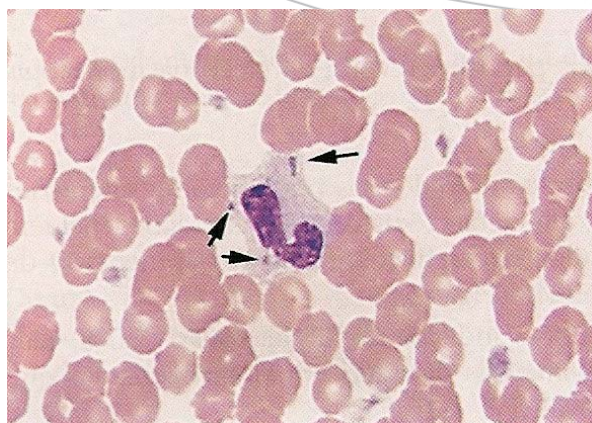
Granulações tóxicas

Estes grânulos que representam toxicidade aparecem de cor castanha ou mais escura, o que não é observado nos neutrófilos inalterados. Eles podem aparecer em infecções graves, neutropenia, queimaduras intensas, viroses, toxemia e também septicemia. Nos neutrófilos dos seres humanos estas alterações já se encontram melhor descritas.

Corpúsculo de Döhle (Figura 55)

Os corpúsculos de *Döhle* são alterações tóxicas que se apresentam na forma de inclusão, pois se tratam de condensações da basofilia do citoplasma, citada antes, e que aparecem na forma de corpúsculo.

FIGURA 55 - CORPÚSCULOS DE *DÖHLE* EM ESFREGAÇO SANGUÍNEO DE CÃO (WRIGHT MODIFICADO, 100X)



FONTE: Sink e Feldman, 2006.

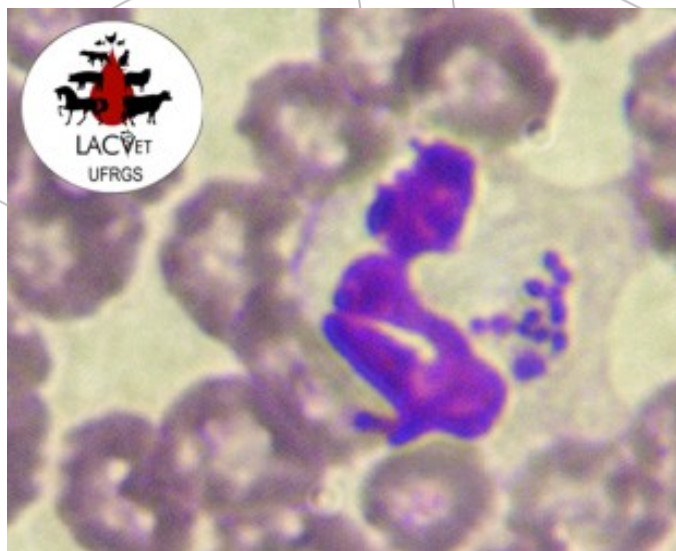
17.3 INCLUSÕES INTRANEUTRÓFILOS

As inclusões observadas no interior dos neutrófilos podem ser decorrentes de toxicidade, como observado no corpúsculo de *Döhle*, mas também podem ser devido à presença de microrganismos inespecíficos ou inclusões virais.

Microrganismos fagocitados (Figuras 56, 57 e 58)

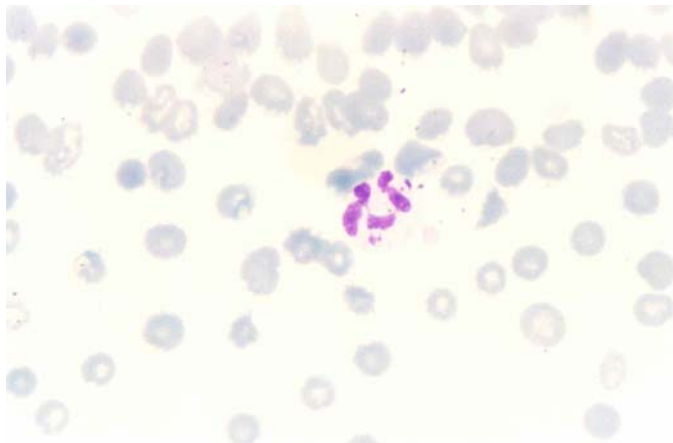
Há alguns hemoparasitos que preferem os neutrófilos para se desenvolver, porém devido à sua principal função, de fagocitose, os neutrófilos ingerem inúmeros agentes, tais como bactérias, protozoários e até mesmo alguns fungos unicelulares.

FIGURA 56 - BACTÉRIAS FAGOCITADAS POR NEUTRÓFILO DE CÃO



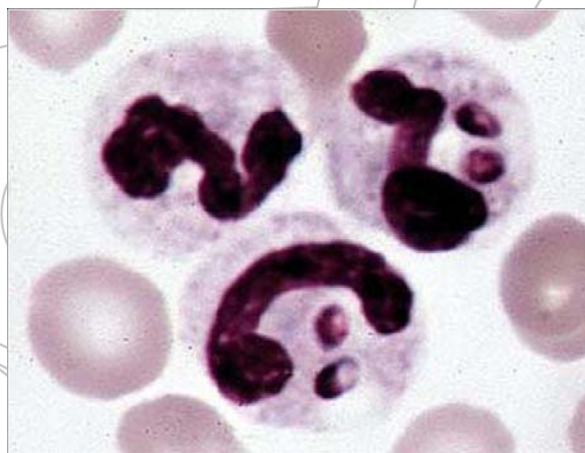
FONTE: Disponível em: <http://www6.ufrgs.br/favet/lacvet/hemato_caninos.htm>. Acesso em: 27 set. 2008.

FIGURA 57 - FORMAS AMASTIGOTAS DE *LEISHMANIA* SP NO INTERIOR DE NEUTRÓFILO DE CÃO



FONTE: Profa. Dra. Verônica Jorge Babo-Terra, ano.

FIGURA 58 - *HISTOPLASMA CAPSULATUM* EM NEUTRÓFILOS

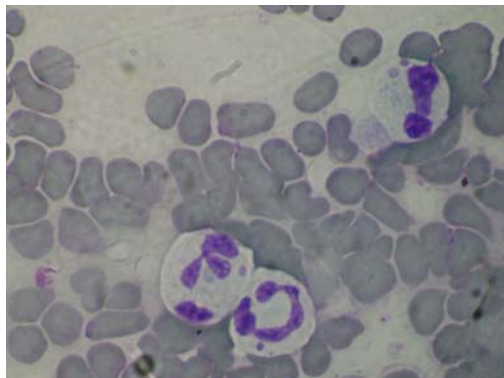


FONTE: Disponível em: <<http://www.vet.uga.edu/vpp/clerk/Edison/index.php>>. Acesso em: 27 set. 2007.

Inclusões virais (Figura 59)

Assim, como nos eritrócitos, as inclusões virais geralmente aparecem róseas ou azuladas e são de tamanho variável. No caso da cinomose, as inclusões são chamadas corpúsculos de *Sinegaglia-Lentz*, conforme dito no módulo anterior.

FIGURA 59 - CORPÚSCULOS DE SINEGAGLIA-LENTZ EM NEUTRÓFILOS

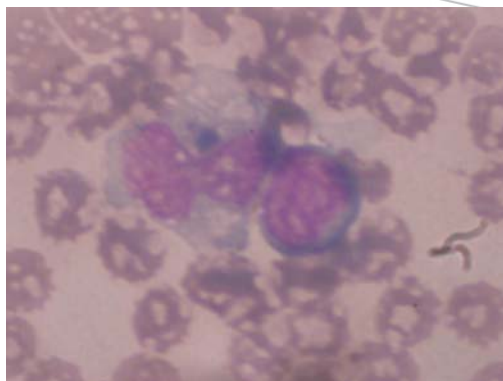


FONTE: M. V. Vanessa Borges Costa Ferreira, ano.

18 ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS DOS MONÓCITOS

A única alteração morfológica descrita nos monócitos é a presença de vacúolos no citoplasma destas células, que também pode se apresentar de forma mais irregular, como se tivesse pseudópodes. Estes monócitos são chamados de monócitos ativados (Figura 60), e quando há intensa vacuolização e maior basofilia citoplasmática, são descritos como monócitos com tendência a macrófagos.

FIGURA 60 - MONÓCITO ATIVADO, COM PRESENÇA DE VACÚOLOS E MÓRULA DE *EHRlichia canis*. AO LADO DIREITO, OBSERVA-SE UM LINFÓCITO REACIONAL

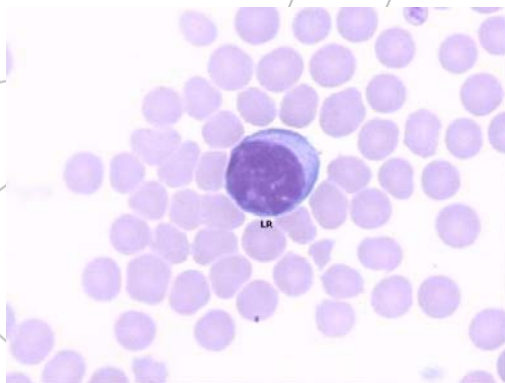


FONTE: M. V. Mestre Thatianna Camillo Pedroso, 2006.

19 ALTERAÇÕES MORFOLÓGICAS DOS LINFÓCITOS

Nos linfócitos a alteração morfológica mais descrita é a presença de linfócitos circulantes que apresentam intensa basofilia citoplasmática, com ou sem a presença de um halo claro ao redor do núcleo, que são geralmente maiores do que o normal. Estes linfócitos, chamados atípicos ou reacionais (Figura 61), ocorrem após estimulação antigênica destas células, por exemplo, nas vacinações ou doenças que induzem a resposta imune humoral.

FIGURA 61 - LINFÓCITO REACIONAL EM ESFREGAÇO SANGUÍNEO PERIFÉRICO



FONTE: GARCIA-NAVARRO, 2005.

Os linfócitos, assim como os eritrócitos e neutrófilos, também podem apresentar corpúsculos de inclusão viral, como o corpúsculo de Sinéglia-Lentz de cinomose (Figura 62).

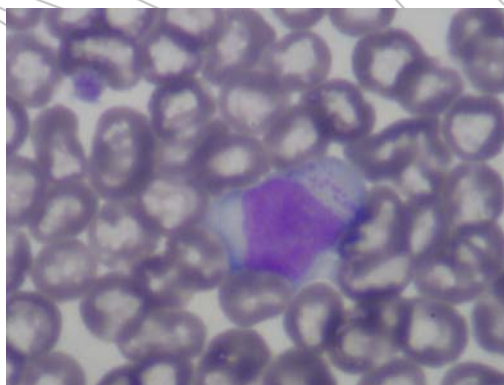
FIGURA 62 - CORPÚSCULO DE LENTZ EM LINFÓCITO



FONTE: Disponível em: <http://www6.ufrgs.br/favet/lacvet/hemato_caninos.htm>. Acesso em: 27 set. 2008.

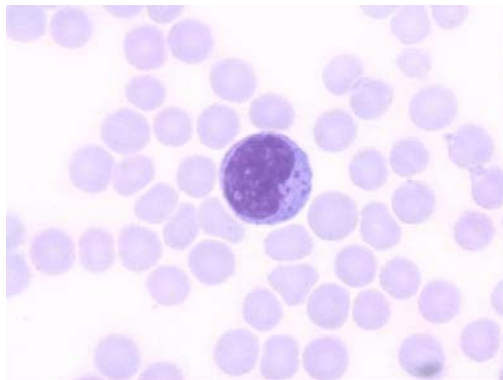
Outras alterações morfológicas que podem ser vistas nos linfócitos são as granulações azurófilas (Figuras 63 e 64), de apresentação fisiológica nestas células. As granulações azurófilas também podem ser vistas em monócitos, mas não devem ser confundidas, em nenhuma das células, com os corpos iniciais de *Ehrlichia canis*.

FIGURA 63 - GRANULAÇÕES AZURÓFILAS EM LINFÓCITO DE CÃO
(GIEMSA, 100X)



FONTE: PROFA. DRA. Verônica Jorge Babo-Terra, 2005.

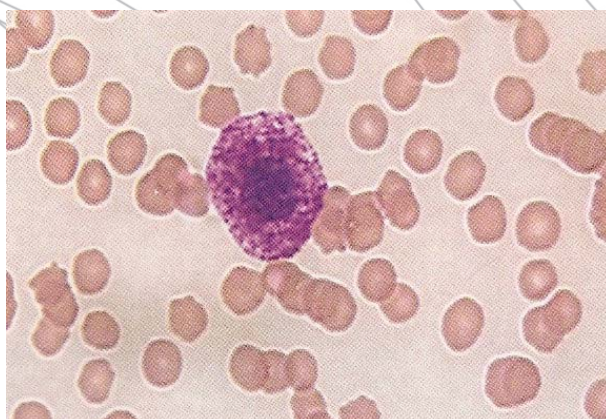
FIGURA 64 - LINFÓCITO DE BOVINO APRESENTANDO GRANULAÇÕES AZURÓFILAS



FONTE: Garcia-Navarro, 2005.

Outra alteração que pode ser observada nos esfregaços sanguíneos, que não se trata exatamente de uma alteração morfológica, e sim da presença de um tipo celular raramente observado no sangue periférico, os mastócitos (Figura 65). Os mastócitos possuem núcleo arredondado, que muitas vezes encontra-se encoberto pela abundância de grânulos roxos no citoplasma.

FIGURA 65 - MASTÓCITO EM ESFREGAÇO SANGUÍNEO DE GATO



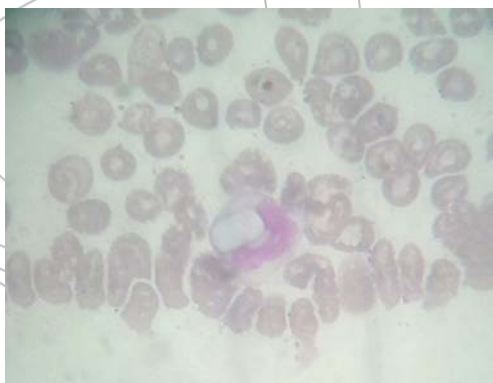
FONTE: Sink e Feldman, 2006.

20 PARASITAS DE LEUCÓCITOS

Muitos hemoparasitos preferem os leucócitos em seus mecanismos de colonização e distribuição pelo organismo do animal. Estas hemoparasitoses que acometem os glóbulos brancos dos animais domésticos podem prejudicar a função destas células, provocar seu rompimento e até mesmo desencadear leucopenia ou leucocitose.

O primeiro hemoparasito a ser citado é o *Hepatozoon canis* (Figura 66), que se alberga em neutrófilos e monócitos de cães, os quais se contaminam através da ingestão de carrapatos infectados. A hepatozoonose pode se manifestar como uma doença discreta com poucos sinais clínicos ou uma doença grave, que pode até causar a morte.

FIGURA 66 - *HEPATOZOON CANIS* NO INTERIOR DE NEUTRÓFILO CANINO

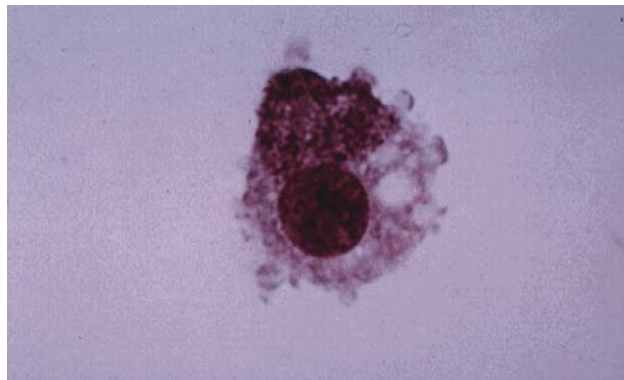


FONTE: M. V. Mestre Thatianna Camillo Pedroso, 2006

As demais hemoparasitoses que acometem os leucócitos são todas causadas por bactérias da família *Anaplasmataceae*, tais como:

- *Neorickettsia risticii* (Figura 67): agente da erlichiose monocítica equina, esta hemoparasitose apenas foi descrita na região Sul do Brasil, e é transmitida através de ingestão de trematódeos contaminados. Os sintomas incluem diarreia aquosa, febre, desidratação, laminite, anorexia, podendo levar os animais à morte.

FIGURA 67 - MÓRULA DE *NEORICKETTSIA RISTICII* EM CÉLULA MONONUCLEAR

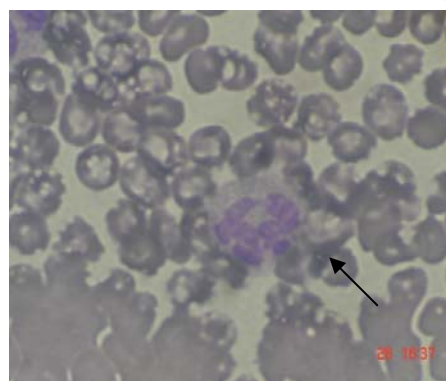


FONTE: Disponível em: <<http://www.vetmed.ucdavis.edu>>.

Acesso em: 9 jun. 2008.

- *Anaplasma phagocytophilum* (Figura 68): agente da erlichiose granulocítica, que acomete equinos, caninos, felinos e também seres humanos. O agente tem preferência por eosinófilos e neutrófilos, nos quais é observado na forma de mórula, e é transmitido por carrapatos. Os sinais da doença incluem febre, letargia, anorexia, petéquias, icterícia, edema pulmonar e de membros, ataxia, relutância para se movimentar e claudicação, mas não ocorre laminite.

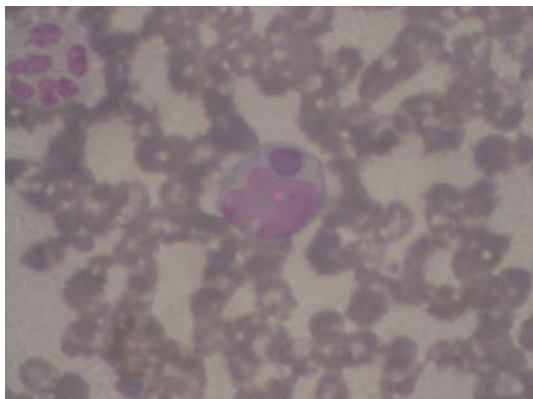
FIGURA 68 - MÓRULA DE *ANAPLASMA PHAGOCYTOPHILUM* NO INTERIOR DE UM NEUTRÓFILO



FONTE: PROFA. DRA. Verônica Jorge Babo-Terra, ano.

- *Ehrlichia canis* (Figuras 69 e 70): agente da erlichiose monocítica canina, será abordada a diante (17.3 Enfermidades Infecciosas dos Leucócitos).

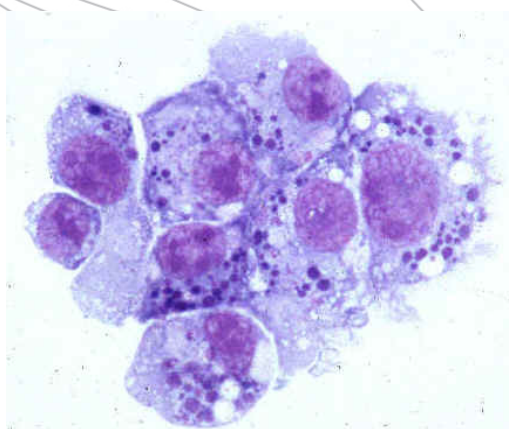
FIGURA 69 - MÓRULA DE *EHRlichia canis* EM MONÓCITO DE CÃO



FONTE: M. V. Mestre Thatianna Camillo Pedroso, 2006.

- *Ehrlichia chaffeensis* (Figura 70): agente da erlichiose monocítica humana nos Estados Unidos, que já foi descrita em cães, sendo que os jovens são mais susceptíveis.

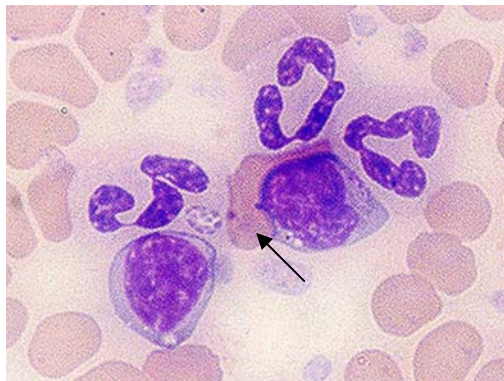
FIGURA 70 - *EHRlichia chaffeensis* EM CULTURA DE CÉLULAS DH82



FONTE: Disponível em: <<http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/ehrlichia/Laboratory/Laboratory.htm>>. Acesso em: 18 nov. 2008.

- *Ehrlichia ewingii* (Figura 71): relatada como causadora da erlichiose granulocítica canina, doença que provoca poliartrite aguda, febre, anemia, neutropenia, linfocitose e trombocitopenia.

FIGURA 71 - ESFREGAÇÃO DE CAPA LEUCOCITÁRIA DE CÃO. OBSERVA-SE UMA MÓRULA DE *EHRlichia ewingii* EM UM DOS NEUTRÓFILOS (SETA)



FONTE: Disponível em: <<http://www.vet.uga.edu/vpp/clerk/hanson/index.php>>.

Acesso em: 9 jun. 2008.

20.1 ENFERMIDADES DE LEUCÓCITOS

Além das alterações quantitativas e morfológicas, os leucócitos são afetados por doenças que os atacam de modo direto e específico. Essas enfermidades podem ter três causas diferentes: congênita, infecciosa ou neoplásica, as quais serão abordadas a seguir.

20.2 ENFERMIDADES CONGÊNITAS DE LEUCÓCITOS

As enfermidades congênitas dos leucócitos são bastante raras. Primeiramente temos a Anomalia de *Pelger-Huet* já citada antes, na qual ocorrem neutrófilos com núcleo hipossegmentado com funcionalidade e quantidade



aparentemente normais. Outra enfermidade congênita dos leucócitos é a neutropenia cíclica do *Collie* cinza. A célula-tronco de cães desta raça e desta pelagem não consegue se diferenciar na linhagem granulocítica, provocando neutropenia, assim estes cães morrem precocemente, em decorrência de infecções. A medula óssea destes animais possui raros neutrófilos adultos ou estes estão ausentes.

20.3 ENFERMIDADES INFECCIOSAS DE LEUCÓCITOS

As principais causas infecciosas de lesões específicas aos leucócitos são a erlichiose monocítica canina, a parvovirose canina, a panleucopenia felina e a leucose viral bovina.

20.3.1 Erlichiose Monocítica Canina

É a hemoparasitose causada pela bactéria *Ehrlichia canis*, intracelular obrigatória, transmitida pelo carrapato *Rhipicephalus sanguineus*. O período de incubação varia de oito a vinte dias e podem ser distintas três fases da doença. Na fase aguda, os sinais clínicos incluem febre, depressão, anorexia, perda de peso, mucosas pálidas, corrimento oculonasal e linfadenopatia.

As alterações laboratoriais desta fase englobam trombocitopenia associada ao aumento do número de macroplaquetas; anemia, regenerativa ou arregenerativa e contagens leucocitárias diversas. Leucocitose, monocitose e presença das mórulas nos monócitos e linfócitos são consideradas características.

Na fase subclínica, muitos animais tornam-se assintomáticos, permanecendo, entretanto, portadores. Os achados laboratoriais incluem trombocitopenia, anemia, leucopenia variável, hiperglobulinemia progressiva e proteinúria. Na fase crônica, emagrecimento progressivo, depressão, mucosas pálidas, sensibilidade abdominal e tendência a hemorragias são as principais



manifestações clínicas. Frequentemente são observadas coinfeções, especialmente com outros patógenos transmitidos por artrópodes, tais como *Babesia canis*, *Hepatozoon canis*, *Anaplasma platys* e *Mycoplasma haemocanis*. A pancitopenia é o achado mais característico da fase crônica.

20.3.2 Parvovirose Canina

O parvovírus canino, agente desta infecção, tem predileção por células e tecidos em atividade mitótica intensa, por isso o vírus se estabelece principalmente no epitélio intestinal, nos órgãos linfáticos e na medula óssea. A parvovirose é transmitida por via oral e produz nos cães infectados quadro de gastroenterite hemorrágica aguda acompanhada de severa leucopenia. Aliados à leucopenia podem ser observados neutropenia, DNNE degenerativo, basofilia citoplasmática e corpúsculos de Döhle nos neutrófilos.

O parvovírus atinge as células hematopoiéticas, provocando efeito citotóxico sobre elas, simultaneamente a uma redução do compartimento de reserva da medula óssea, devido ao aumento do consumo de leucócitos, especialmente neutrófilos, pela gastroenterite e endotoxemia que se instalam. A neutropenia se torna mais grave porque o *pool* marginal se eleva e os macrófagos da medula óssea fagocitam os neutrófilos. Além disso, a hemorragia intestinal pode provocar anemia, de caráter agudo, geralmente moderada, o que nem sempre possibilita que a regeneração medular se destaque.

20.3.3 Pancitopenia Felina

Assim como a parvovirose canina, a pancitopenia felina é causada por um parvovírus, no caso o felino. Este vírus é bastante resistente no ambiente, afeta tanto felídeos como procionídeos (guaxinins e quatis, por exemplo) e mustelídeos (lontras, visons e furões, por exemplo), especialmente aqueles mais jovens. O

parvovírus felino é transmitido também por via oral e tem preferência pelas células epiteliais e linfáticas do intestino, produzindo viremia e assim alcançando a medula óssea e outros órgãos, mantendo a afinidade observada no parvovírus canino quanto às células em intensa atividade de mitose.

Na medula óssea, sua ação sobre as células hematopoiéticas determina panleucopenia, ou seja, redução do número dos cinco tipos de leucócitos, sujeitando o animal a infecções frequentemente fatais. Outras alterações laboratoriais observadas incluem hemoconcentração com aumento do volume globular e das proteínas plasmáticas totais ou pancitopenia, redução das quantidades de todas as linhagens de células do sangue.

20.3.4 Leucemia Viral Felina

Doença causada pelo vírus conhecido como FeLV, vírus da leucemia viral felina, o qual está associado tanto a afecções neoplásicas como não neoplásicas. Este vírus é eliminado pela saliva, urina, lágrima e leite, podendo ser transmitido durante o contato com qualquer uma destas secreções, seja por meio de briga ou fômites, por exemplo.

No organismo do gato, o FeLV inicia sua replicação em tecidos linfoides das tonsilas e linfonodos, posteriormente alcançando linfócitos, especialmente os B, e macrófagos. A partir da invasão a estas células há uma disseminação por todo o corpo do animal chegando ao intestino, baço, demais linfonodos e na medula óssea, a qual passa a liberar células já infectadas para a circulação.

Os achados laboratoriais observados na leucemia viral felina incluem anemia, neutropenia, trombocitopenia, e quando houver neoplasia podem estar presentes células leucêmicas.

20.3.5 Leucose Viral Bovina

A leucose viral bovina (LVB) ou leucose enzoótica bovina (LEB) é causada por vírus da família *Retroviridae*, que provoca no animal basicamente duas formas clínicas. A primeira forma observada é a maligna tumoral, geralmente fatal, na qual ocorre a formação de linfossarcomas em quase todos os linfonodos e órgãos, que acomete entre 5 a 10% dos animais infectados; e a segunda forma, considerada benigna, caracterizada apenas pelo aumento geral do número de linfócitos sanguíneos, denominada de linfocitose persistente, ocorrendo em cerca de 30% dos animais infectados.

A linfocitose é considerada persistente quando ocorrer aumento nas contagens absolutas destas células durante três meses consecutivos, mesmo que os animais não apresentem manifestações clínicas de neoplasia. A transmissão da leucose bovina ocorre através do contato com o sangue de um animal infectado, por meio de materiais utilizados em mais de um animal ou por contato com secreções como saliva, urina, fezes, descargas uterinas, e também pode ocorrer da vaca para o bezerro, durante a gestação.

20.4 ENFERMIDADES NEOPLÁSICAS DE LEUCÓCITOS

A resposta da medula óssea que desencadeia a proliferação das células do sangue geralmente é consequente a um estímulo, como a anóxia ou hemorragias no caso dos eritrócitos e inflamações no caso dos leucócitos. Contudo, há situações em que o número de leucócitos ou de um de seus tipos aumenta indiscriminadamente e sem objetivo real, estas são as neoplasias do sangue, chamadas de leucemia, leucose ou doenças mieloproliferativas.

As leucemias podem ser classificadas de acordo com a presença e a quantidade de blastos, células precursoras e jovens, na circulação sanguínea. Com isso, leucemias que apresentam grande número de blastos são chamadas de

leucemias leucêmicas, enquanto aquelas com pequeno número de blastos são ditas subleucêmicas e aquelas que praticamente não liberam blastos para a corrente sanguínea são denominadas aleucêmicas. As leucemias são também distribuídas conforme o tipo celular mais afetado pela neoplasia, podendo aqui ser diferenciadas.

Nos animais, as leucemias mais frequentes são a linfocítica e a mielocítica, que serão brevemente abordadas a seguir. Leucemias que atingem outros tipos celulares são extremamente raras nos animais e de modo geral, apresentam-se clinicamente semelhantes à leucemia mieloide, sendo que para o diagnóstico exigem técnicas imuno-histoquímicas para tipificação das células leucêmicas, assim como o estabelecimento do prognóstico.

20.4.1 Leucemia Linfocítica

A leucemia linfocítica também é conhecida como leucose, leucose linfoide, linfossarcoma ou linfoma, sendo estas duas últimas nomenclaturas utilizadas quando há o comprometimento dos órgãos linfáticos, manifestando tumores sólidos, os quais podem ou não ser acompanhados pela presença dos blastos na circulação. Os linfomas são a forma mais comum de neoplasia hematológica nos animais, atingindo praticamente todas as espécies.

Nos bovinos e felinos, a causa dos linfomas é geralmente viral (LVB e FeLV, respectivamente). Nos cães, este tipo de tumor é relativamente comum, enquanto em equinos ou suínos é considerado raro. Independente da espécie acometida, a manifestação desta neoplasia tem características semelhantes, inicialmente atingindo os órgãos linfáticos (linfonodos, timo, baço), e depois fígado, rins, coração, pulmão, entre outros.

Os órgãos acometidos apresentam aumento de peso e volume, com perda da cor habitual e pode ocorrer o derrame de líquidos no tórax e no abdômen. No linfoma, a linfadenopatia, normalmente generalizada, pode chamar a atenção devido ao aumento de tamanho extraordinário destes órgãos, porém estes não são quentes ou doloridos ao toque, o que ocorre em processos de origem inflamatória.

No hemograma de um animal com leucemia linfocítica ou linfoma podem ser



observadas anemia não regenerativa com ou sem a presença dos linfoblastos. A investigação citológica dos linfonodos destes animais é primordial e muitas vezes diagnóstica, e a citologia da medula óssea também é um exame muito útil para o diagnóstico e estabelecimento do prognóstico do animal.

20.4.2 Leucemia Mieloide

A leucemia mieloide, também chamada granulocítica, tem incidência muito menor do que a leucemia linfocítica, apesar disso, pode-se considerá-la como a segunda forma mais de comum de leucemia nos animais. Os gatos são os mais afetados, especialmente quando há infecção pelo FeLV, enquanto os outros animais são dificilmente acometidos.

Clinicamente ocorrem emagrecimento, hepatoesplenomegalia e febre intermitente; a presença de coinfeções é comum devido à incapacidade de fagocitose dos blastos, que agora são maioria na população granulocítica. Laboratorialmente observa-se anemia arregenerativa, trombocitopenia e no leucograma geralmente há leucopenia, já que este tipo de leucemia é geralmente subleucêmica, com pequeno número de mieloblastos circulantes.

Para o diagnóstico, a diferenciação entre linfoblastos e mieloblastos é complicada considerando-se apenas a morfologia, para isso podem ser usadas técnicas de imuno-histoquímica, já que mieloblastos são peroxidase positivos e linfoblastos não. Assim, como na leucemia linfocítica, a avaliação do comprometimento da medula óssea é indispensável. O prognóstico é geralmente pior do que na leucemia linfocítica pela presença frequente de infecções oportunistas.

21 RESPOSTA LEUCOCITÁRIA NOS ANIMAIS

A resposta leucocitária dos animais aos processos inflamatórios é



semelhante, contudo o quadro leucocitário que se instala varia com a espécie animal. Esta variação se deve à leucometria diferencial normal ser diferente entre as espécies de animais, isto é, normalmente, as quantidades dos cinco tipos de leucócitos são diferentes entre as espécies. Outro fator que diferencia a resposta leucocitária dos animais, de maneira significativa, é a relação neutrófilo:linfócito. A relação neutrófilo:linfócito em diferentes espécies é a seguinte:

- Cães: 3,5 (isto é, normalmente os cães apresentam três vezes e meia mais neutrófilos do que linfócitos);
- Gatos: 1,8;
- Equinos: 1,1;
- Bovinos: 0,5;
- Seres humanos: 1,5.

Na fase aguda da inflamação há um aumento na liberação endógena de corticoides, o que desencadeia em cães leucocitose com neutrofilia, linfopenia, eosinopenia e também monocitose. Enquanto isso, nos bovinos ocorre leucopenia com neutropenia, linfopenia, eosinopenia e monocitopenia. Nos cães, a resposta da medula óssea é imediata, elevando o número de mitoses das células-tronco e reduzindo o tempo de maturação dos leucócitos. Assim, nesta espécie dificilmente ocorre leucopenia, porque o número de neutrófilos é muito maior e a resposta da medula é muito mais rápida, e mesmo com a migração para os tecidos, o número de neutrófilos circulantes não reduz a ponto de ocorrer neutropenia ou leucopenia.

Nos bovinos, a resposta aos processos inflamatórios varia com o passar do tempo. Nas primeiras seis a 24 horas ocorre migração dos neutrófilos para o local da inflamação, desintegração dos eosinófilos e linfócitos e a medula óssea não consegue responder a tempo, provocando leucopenia. Entre 24 horas e três dias após a instalação do processo inflamatório, a medula óssea já passa a liberar neutrófilos, inclusive os jovens, aparecendo o DNNE, que pode ser degenerativo.

Depois, a medula óssea, com mais tempo para produzir e amadurecer as células, consegue estabilizar a leucometria e o DNNE é não degenerativo. Nos gatos, a intensidade da leucocitose não é tão acentuada como nos cães. E nos equinos é menor ainda. Outra diferença entre os animais no processo inflamatório está nos níveis de fibrinogênio, que nos cães e gatos somente se elevam em situações específicas, enquanto nos bovinos e equinos aumentam em praticamente



todos os processos inflamatórios. O fibrinogênio plasmático e suas alterações serão detalhadamente abordados no próximo módulo.

Considerando-se a evolução do processo inflamatório, a resposta também é variável conforme a espécie animal. Nos carnívoros, as alterações observadas incluem:

- Fase aguda: leucocitose, neutrofilia, DNNE, linfopenia, eosinopenia, e monocitose no caso de cães;
- Fase crônica: leucocitose, neutrofilia, DNNE discreto, linfócitos em quantidades normais ou aumentadas, reaparecimento dos eosinófilos e monocitose;
- Fase convalescência: neutrófilos voltam ao número normal, linfocitose, eosinófilos e monócitos em número normal ou aumentado.

Nos cães, se o processo inflamatório tem caráter crônico e supurativo, primeiro ocorre DNNE, depois com a estafa da medula óssea, os neutrófilos permanecem por mais tempo na corrente sanguínea, sofrem hipersegmentação e ocorre DNND em conjunto. Nos bovinos, a resposta ao processo inflamatório pode ser resumida da seguinte forma:

- Fase aguda (seis a 24 horas): leucopenia, neutropenia, linfopenia, eosinopenia e monocitopenia;
- 24 horas a três dias: leucopenia, neutropenia, DNNE que pode ser degenerativo, linfopenia, eosinopenia e monocitopenia;
- Três a quatro dias: contagem global de leucócitos normal ou aumentada, neutrofilia, DNNE não degenerativo, linfopenia, eosinopenia e monócitos em contagem normal ou diminuída;
- Fase crônica: neutrofilia, linfócitos e eosinófilos reaparecem, monocitose;
- Fase de convalescência: neutrófilos retornam ao número normal, linfocitose.

De modo geral, algumas afirmações podem ser feitas sobre a resposta aos processos inflamatórios a fim de se chegar a algumas conclusões: quanto maior a demanda tecidual, mais intensa a neutrofilia; quanto maior a virulência do patógeno, mais intenso o DNNE; apenas o cão apresenta monocitose na fase aguda de processos inflamatórios; a neutrofilia na fase crônica não é tão intensa como na aguda; quanto mais crônico o processo, maior a linfocitose.



-----FIM DO MÓDULO II-----

