

Efeito da dexametasona sobre o leucograma de ovinos sadios

Effect of dexamethasone on the leukogram of healthy sheep

Marcela Romanini Faria¹; Fernanda Tamara Neme Mobaid Agudo Romão²;
Priscilla Fajardo Valente Pereira²; Rubens Igor de Andrade Alves³;
Karina Keller Marques da Costa Flaiban⁴; Julio Augusto Naylor Lisboa^{5*}

Resumo

O objetivo desse estudo foi verificar os efeitos da dexametasona sobre o leucograma de ovinos. Foram incluídos 10 borregos sadios, com idade compreendida entre três e cinco meses de idade. No primeiro experimento, dexametasona (0,5 mg/kg) foi aplicada, por via intramuscular, em dose única e amostras de sangue foram colhidas imediatamente antes da aplicação, 24, 48 e 72 horas depois. No segundo experimento, foram realizadas aplicações de dexametasona (0,5 mg/kg) durante três dias seguidos (nos momentos 0, 24 e 48 horas). Amostras de sangue foram colhidas imediatamente antes de cada aplicação e 72, 96 e 120 horas após a primeira aplicação. Realizaram-se contagens total e diferencial de leucócitos. Os animais que receberam dose única de dexametasona apresentaram neutrofilia sem leucocitose, alteração presente somente 24 horas após a aplicação. Os ovinos que receberam três doses de dexametasona apresentaram neutrofilia durante os dois primeiros dias e a leucocitose ocorreu apenas no primeiro dia após a primeira dose. A inversão da relação neutrófilo:linfócito estava presente 24 horas após a dose única e até 48 horas após a última aplicação das três doses. Linfopenia, monocitose e eosinopenia não foram observadas. Pode-se afirmar que, nos ovinos medicados com dexametasona, os efeitos do fármaco sobre a cinética leucocitária tornam-se ausentes 48 horas após a aplicação de dose única e 72 horas após a última aplicação do medicamento no caso de doses seguidas durante três dias.

Palavras-chave: Corticóides, hematologia, leucograma de estresse

Abstract

This study described the effects of dexamethasone on the leukogram of sheep. Ten healthy lambs, three to five months old, were used. In the first experiment, a single dose of dexamethasone (0,5 mg/kg) was applied intramuscularly and blood samples were taken immediately before application, and 24, 48 and 72 hours after. In the second experiment, dexamethasone (0,5 mg/kg) was applied during three consecutive days (on hours 0, 24 and 48). Blood samples were taken immediately before each application and also 72, 96 and 120 hours after the first application. Total and differential white blood cells counts were made. The animals that received a single dose showed neutrophilia but no leukocytosis, and this change was observed only 24 hours after the application. The animals who received three doses showed leukocytosis 24 hours after the first dose and neutrophilia during the first two days. The

¹ Discente do Curso de Medicina Veterinária, Universidade Estadual de Londrina, UEL, Londrina, PR. E-mail: marcelarfaria@hotmail.com

² Discentes do Programa de Pós-graduação em Ciência Animal, UEL, Londrina, PR. E-mail: fer_mobaid@hotmail.com; pri_fajardo@yahoo.com.br

³ Médico Veterinário Residente, Deptº de Medicina Veterinária Preventiva, UEL, Londrina, PR. E-mail: igor.andradealves2@gmail.com

⁴ Profº Drº do Deptº de Medicina Veterinária Preventiva, UEL, Londrina, PR. E-mail: kkflaiban@uel.br

⁵ Prof. Dr. do Deptº de Clínicas Veterinárias, UEL, Londrina, PR. E-mail: janlisboa@uel.br

* Autor para correspondência

neutrophil:lymphocyte relationship remained inverted 24 hours after the single dose and up to 48 hours after the third dose. It can be stated that in sheep medicated with dexamethasone the drug effects on leukocyte kinetics become absent 48 hours after the application of a single dose and 72 hours after the last application of consecutive doses during three days.

Key words: Corticosteroids, hematology, stress leukogram

Introdução

Os glicocorticóides possuem origem endógena ou sintética. O cortisol é o principal hormônio produzido pela córtex da adrenal e possui efeitos sobre o metabolismo dos carboidratos, das proteínas e das gorduras, além de inibir processos inflamatórios. Situações de estresse causadas por medo, excitação ou dor levam à liberação de cortisol através da estimulação do eixo hipotalâmico hipofisário (McDONALD, 1992).

A maioria dos glicocorticóides de origem sintética é mais potente do que o cortisol endógeno e, quando comparados entre si, a dexametasona é cerca de 30 vezes mais potente do que a hidrocortisona e possui ação prolongada (LANGSTON, 1999). Estes fármacos são empregados para o tratamento de condições clínicas específicas, como: o choque, o edema cerebral difuso, as doenças autoimunes ou imunomediadas, as reações de hipersensibilidade e a acetonemia de vacas leiteiras, podendo ser usados, também, para induzir o parto em ruminantes (McDONALD, 1992; LANGSTON, 1999). O hiperadrenocorticismismo iatrogênico e a imunossupressão, com agravamento de infecções pré-existentes, são efeitos colaterais conhecidos e limitam a sua utilização terapêutica (McDONALD, 1992).

Um dos mecanismos de ação anti-inflamatória dos glicocorticóides é a inibição da enzima fosfolipase A₂, impedindo, assim, a liberação do ácido araquidônico e a cascata subsequente de reações que darão origem aos mediadores da inflamação (COHN, 1991; ANDRADE; DE MARCO, 2006). O segundo mecanismo é a diminuição da diapedese e da migração de leucócitos para o local da inflamação. Os eventos envolvidos com o último mecanismo

incluem a alteração do padrão de recirculação dos linfócitos, com retenção dos mesmos no interior de órgãos linfóides, e a elevação do número de neutrófilos circulantes, liberados do compartimento marginal para o circulatório, diminuindo a sua marginalização no vaso sanguíneo, e aumentando o tempo de permanência na circulação (COHN, 1991).

Os indivíduos medicados com glicocorticóides, assim como aqueles que experimentam situações estressantes, podem apresentar, portanto, alterações no leucograma caracterizadas por leucocitose, neutrofilia, linfopenia e eosinopenia, de caráter transitório (TORNQUIST; RIGAS, 2010). Essa condição é denominada leucograma de estresse e a intensidade e duração das alterações pode variar conforme a espécie animal (WELLES, 2010).

A interpretação do leucograma fica comprometida nos animais medicados com glicocorticóides, o que reduz a sua importância como auxílio ao diagnóstico. Em algumas espécies, as alterações não são bem documentadas e o tempo de duração destas é desconhecido. As alterações causadas pelos glicocorticóides estão bem caracterizadas nos bovinos (SCHALM; JAIN; CAROLL, 1975b; JACOBS; HORNEY; BEINER, 1981; JAIN, 1986b; TORNQUIST; RIGAS, 2010) e nos equinos (OSBALDISTON; JOHNSON, 1972; BURGUEZ et al., 1983; JAIN, 1986a; WELLES, 2010). Nos pequenos ruminantes, ao contrário, as informações se limitam a uma observação em caprinos (MADDUX; KEETON, 1987) e outra em ovinos (COLLINS; SUÀREZ-GÜÉMES, 1985).

O presente trabalho teve como objetivo investigar os efeitos da dexametasona sobre o leucograma de ovinos sadios, para caracterizar as alterações que

ocorrem nessa espécie e o seu tempo de duração.

Material e Métodos

Foram realizados dois experimentos utilizando-se 10 borregos (3 machos e 7 fêmeas), mestiços, sadios e não lactentes, com idade entre três e cinco meses. Todos os borregos foram mantidos em piquete de gramínea Coast-cross (*Cynodon dactylon*) e suplementados com silagem de sorgo e feno da mesma gramínea, recebendo água à vontade e tendo acesso livre ao aprisco. Durante os procedimentos experimentais, os borregos permaneceram no mesmo piquete, e as colheitas de sangue foram realizadas no aprisco, não havendo, portanto, nenhuma alteração na rotina normal desses animais. Os mesmos animais foram utilizados nos experimentos 1 e 2, com intervalo de no mínimo 10 dias entre os experimentos.

No experimento 1, administrou-se uma única dose de 0,5 mg/kg de dexametasona (Azium®-Coopers Saúde Animal Ltda) por via intramuscular. Amostras de sangue venoso foram colhidas imediatamente antes da aplicação e após 24, 48 e 72 horas.

No experimento 2, foi administrada uma dose de 0,5 mg/kg de dexametasona (Azium®-Coopers Saúde Animal Ltda), por via intramuscular, uma vez ao dia durante três dias consecutivos, sempre no mesmo horário. Amostras de sangue venoso foram colhidas imediatamente antes de cada administração do fármaco (zero, 24 e 48 horas, respectivamente) e às 72, 96 e 120 horas após a primeira administração.

As amostras de sangue foram colhidas por punção da veia jugular, alternando-se entre os lados direito e esquerdo a cada colheita, e utilizando-se o sistema de tubos a vácuo contendo anticoagulante EDTA (Labor Vaccum®- Labor Import).

As análises hematológicas compreenderam a contagem total e a diferencial de leucócitos empregando-se os métodos hematológicos tradicionais (SCHALM; JAIN; CAROLL, 1975a).

A contagem total foi realizada em câmara de Neubauer. A contagem diferencial e a avaliação das características morfotintoriais dos leucócitos foram realizadas em extensão sanguínea, confeccionada em lâmina de vidro, corada pelo método panótico (Panótico Rápido LB®- Laborclin Produtos para Laboratórios Ltda.), e, a seguir, examinada ao microscópio óptico.

Para cada um dos dois experimentos realizados, empregou-se a análise de variância de medidas repetidas para testar o efeito do tempo (antes e após a administração) como o fator único. Quando a estatística F resultou significativa, o contraste entre as médias foi verificado por meio do teste de Tukey, admitindo-se uma probabilidade de erro de 5%.

Resultados e Discussão

Pode-se observar na Tabela 1 que não houve leucocitose nos animais tratados com uma dose de dexametasona. A contagem se manteve igual aos níveis basais dos animais nas 24 horas que se seguiram à primeira aplicação e diminuíram após esse período. Nos cordeiros que receberam três doses seguidas do fármaco, por outro lado, a leucocitose foi observada (Tabela 2). Contudo, essa alteração ocorreu unicamente 24 horas após a primeira aplicação. No dia seguinte (48 horas após a primeira dose) o número de leucócitos circulantes ainda era elevado, porém não caracterizava leucocitose, estando próximo do limite superior fisiológico de 12.000 células/mm³ (PUGH, 2005; SANTANA et al., 2009; MADUREIRA et al., 2013). Esse resultado contradiz o que foi mostrado em experimentos usando bovinos (SCHALM; JAIN; CAROLL, 1975b; JACOBS; HORNEY; BEINER, 1981; JAIN, 1986b; TORNQUIST; RIGAS, 2010) e equinos (OSBALDISTON; JOHNSON, 1972; SCHALM; JAIN; CAROLL, 1975b; BURGUEZ et al., 1983; JAIN, 1986a; WELLES, 2010). Nessas espécies, a leucocitose é uma alteração sempre presente sob efeito de fármacos corticóides. Também nos caprinos a leucocitose foi demonstrada sob efeito

da dexametasona (MADDUX; KEETON, 1987), porém nos ovinos isso não aconteceu (COLLINS; SUÀREZ-GÜÉMES, 1985). Examinando os resultados individuais dos animais estudados, é certo afirmar que a leucocitose pode acontecer em alguns ovinos medicados com corticóides, mas não é uma alteração obrigatoriamente presente nessa espécie.

Tabela 1. Efeito da administração de uma única dose de 0,5 mg/kg de dexametasona sobre as variáveis do leucograma de ovinos sadios ao longo de três dias após a aplicação.

Variável	0h	24h	48h	72h
Leucócitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	10,77 ^a ± 3,83	10,67 ^a ± 2,12	7,17 ^b ± 0,91	6,71 ^b ± 1,94
Linfócitos (%)	56,1 ^a ± 5,4	35,7 ^b ± 9,3	55,3 ^a ± 14,8	56,7 ^a ± 6,9
Linfócitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	6,12 ^a ± 2,53	3,83 ^b ± 1,41	3,97 ^b ± 1,18	3,84 ^b ± 1,28
Monócitos (%)	0,4 ^a ± 0,6	2,9 ^a ± 4,5	0,6 ^a ± 0,9	0,4 ^a ± 0,7
Monócitos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0,04 ^{ab} ± 0,06	0,31 ^a ± 0,48	0,04 ^{ab} ± 0,07	0,02 ^b ± 0,03
Segmentados (%)	40,1 ^b ± 8,4	59,8 ^a ± 9,6	42,7 ^b ± 15,2	40,6 ^b ± 6,4
Segmentados ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	4,14 ^b ± 1,26	6,33 ^a ± 1,21	3,06 ^c ± 1,11	2,68 ^c ± 0,72
Eosinófilos (%)	3,2 ^a ± 4,4	1,5 ^a ± 2,2	1,1 ^a ± 1,6	2,1 ^a ± 1,8
Eosinófilos ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	0,42 ^a ± 0,83	0,18 ^a ± 0,27	0,08 ^a ± 0,10	0,15 ^a ± 0,15
Neutrófilos:Linfócitos	0,7 ^b ± 0,2	1,8 ^a ± 0,6	0,9 ^b ± 0,9	0,7 ^b ± 0,2

^{a, b, c} letras diferentes na mesma linha indicam diferença estatística ($p < 0,05$) entre os momentos.

Fonte: Elaboração dos autores.

Tabela 2. Efeito da dexametasona (0,5 mg/kg) administrada em três doses consecutivas a cada 24 horas (zero, 24 e 48 horas) sobre as variáveis do leucograma de ovinos sadios durante o período de aplicação e três dias adicionais após o término.

Variável	0h	24h	48h	72h	96h	120h
Leucócitos ($10^3/\text{mm}^3$)	7,74 ^b ± 2,75	15,48 ^a ± 8,10	11,07 ^{ab} ± 1,32	8,61 ^b ± 1,70	10,0 ^b ± 2,99	7,23 ^b ± 2,12
Linfócitos (%)	59,4 ^a ± 3,9	28,5 ^d ± 8,5	35,7 ^{cd} ± 10,4	46,5 ^{bc} ± 12,2	46,1 ^{bc} ± 13,9	57,0 ^{ab} ± 14,6
Linfócitos ($10^3/\text{mm}^3$)	4,64 ^a ± 1,83	4,18 ^a ± 2,15	3,97 ^a ± 1,35	3,93 ^a ± 0,97	4,64 ^a ± 1,88	4,0 ^a ± 1,14
Monócitos (%)	0,6 ^{ab} ± 1,1	0,5 ^{ab} ± 0,8	0,0 ^b ± 0,0	1,1 ^{ab} ± 1,2	0,2 ^{ab} ± 0,4	1,7 ^a ± 2,3
Monócitos ($10^3/\text{mm}^3$)	0,04 ^{ab} ± 0,07	0,04 ^{ab} ± 0,08	0,00 ^b ± 0,00	0,09 ^{ab} ± 0,09	0,01 ^{ab} ± 0,03	0,14 ^a ± 0,22
Segmentados (%)	38,7 ^d ± 4,5	68,6 ^a ± 9,4	61,7 ^{ab} ± 12,4	49,1 ^{cd} ± 11,0	51,4 ^{bc} ± 13,5	38,8 ^d ± 13,8
Segmentados ($10^3/\text{mm}^3$)	2,92 ^b ± 0,85	10,84 ^a ± 6,56	6,8 ^b ± 1,53	4,29 ^b ± 1,58	5,11 ^b ± 2,02	2,88 ^b ± 1,48
Eosinófilos (%)	1,3 ^a ± 1,7	1,1 ^a ± 1,8	2,2 ^a ± 3,0	3,2 ^a ± 3,7	2,2 ^a ± 1,9	2,2 ^a ± 2,4
Eosinófilos ($10^3/\text{mm}^3$)	0,12 ^a ± 0,21	0,21 ^a ± 0,45	0,25 ^a ± 0,36	0,29 ^a ± 0,32	0,21 ^a ± 0,23	0,17 ^a ± 0,19
Neutrófilos:Linfócitos	0,6 ^c ± 0,1	2,7 ^a ± 1,3	1,9 ^{ab} ± 0,9	1,1 ^{bc} ± 0,4	1,3 ^{bc} ± 0,6	0,7 ^c ± 0,51

^{a, b, c, d} letras diferentes na mesma linha indicam diferença estatística ($p < 0,05$) entre os momentos.

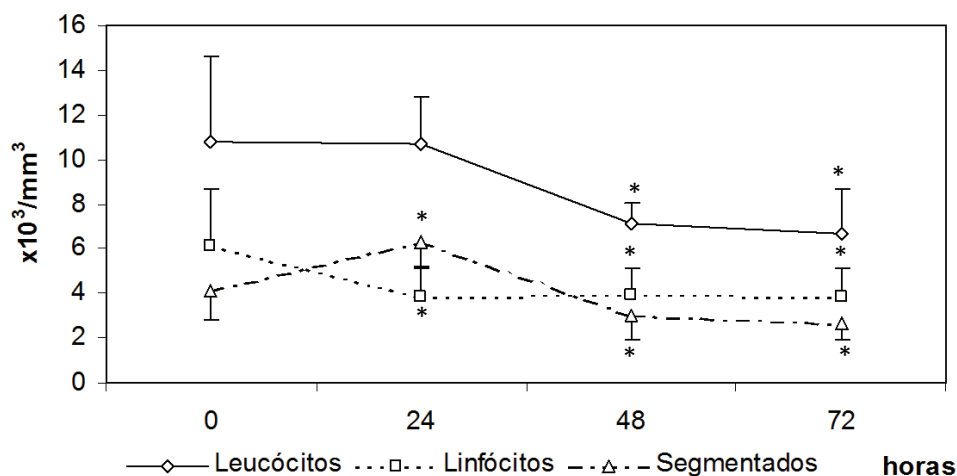
Fonte: Elaboração dos autores.

De forma semelhante ao observado para os leucócitos totais circulantes, os ovinos estudados não desenvolveram linfopenia, diferentemente de outras espécies. Essa alteração foi evidente em bovinos (SCHALM; JAIN; CAROLL, 1975b; JACOBS; HORNEY; BEINER, 1981; JAIN, 1986b; TORNQUIST; RIGAS, 2010) e equinos (OSBALDISTON; JOHNSON, 1972; SCHALM; JAIN; CAROLL, 1975b; BURGUEZ et al., 1983; JAIN, 1986a; WELLES, 2010) medicados com corticóides, mas também não se apresentou em caprinos (MADDUX; KEETON, 1987). O número de

linfócitos circulantes reduziu após a aplicação única de dexametasona (Tabela 1 e Figura 1), mas manteve-se inalterado durante o experimento 2 (Tabela 2 e Figura 2). A redução observada com a aplicação de dose única não foi intensa o suficiente para caracterizar linfopenia, admitindo-se o limite inferior fisiológico

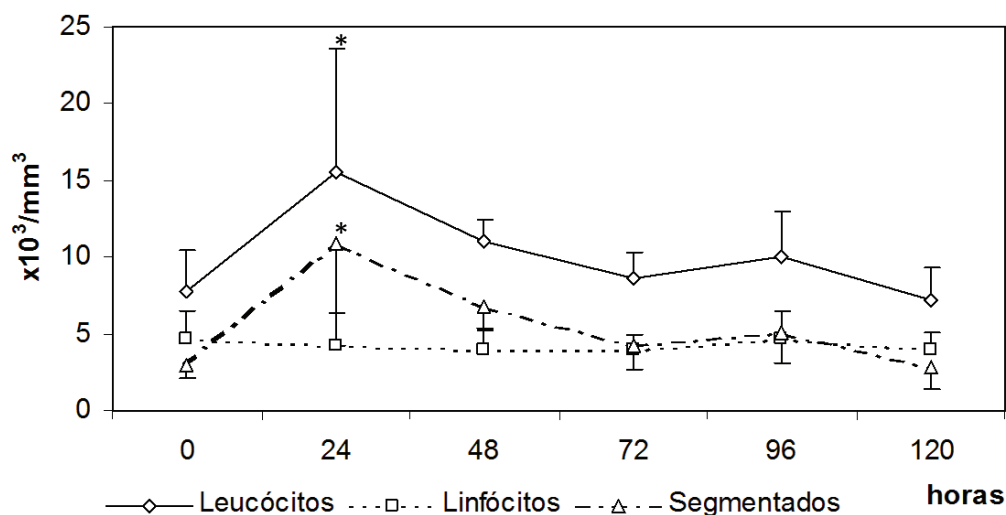
de 2.000 células/mm³ (PUGH, 2005; MADUREIRA et al., 2013). Resultado muito parecido também foi observado em ovinos que receberam hidrocortisona (COLLINS; SUÀREZ-GÜEMES, 1985), o que demonstra que diferentes espécies possuem diferentes padrões de resposta aos corticóides.

Figura 1. Variação dos leucócitos totais, linfócitos e neutrófilos segmentados circulantes de ovinos que receberam uma dose única de dexametasona (0,5 mg/kg) na hora zero. (*) O asterisco representa diferença (p<0,05) em relação à hora 0.



Fonte: Elaboração dos autores.

Figura 2. Variação dos leucócitos totais, linfócitos e neutrófilos segmentados circulantes de ovinos que receberam três doses consecutivas de dexametasona (0,5 mg/kg) uma vez ao dia (horas zero, 24 e 48). (*) O asterisco representa diferença (p<0,05) em relação à hora 0.



Fonte: Elaboração dos autores.

O número de neutrófilos segmentados circulantes aumentou 24 horas após a aplicação da dose única de dexametasona (Tabela 1), o que caracterizou neutrofilia discreta, admitindo-se o valor de 6.000 células/mm³ como o limite superior fisiológico (PUGH, 2005; MADUREIRA et al., 2013). Essa alteração já não estava presente no segundo e terceiro dias após a aplicação. No caso de três doses consecutivas, a neutrofilia se manteve nos dois primeiros dias de tratamento (Tabela 2). A elevação dos neutrófilos circulantes se deve ao efeito conhecido dos corticoides, que se assemelha ao efeito fisiológico do cortisol sobre a população dos neutrófilos presentes nos vasos sanguíneos, caracterizando o leucograma de estresse. Essas células são liberadas do *pool* marginal para o *pool* circulante e sua marginalização e migração para os tecidos é inibida, aumentando o seu tempo de permanência na circulação sanguínea (COHN, 1991; ANDRADE; DE MARCO, 2006).

Sob efeito de fármacos corticóides, a neutrofilia é um achado consistente em bovinos, equinos e caprinos (OSBALDISTON; JOHNSON, 1972; SCHALM; JAIN; CAROLL, 1975b; BURGUEZ et al., 1983; JAIN, 1986a; 1986b; MADDUX; KEETON, 1987; TORNQUIST; RIGAS, 2010; WELLES, 2010), assim como, nos ovinos (COLLINS; SUÀREZ-GÜÉMES, 1985). E pode-se observar na figura 2, particularmente, que a elevação dos neutrófilos é o principal fator de influência sobre a variação do número total de leucócitos circulantes.

De fato, o leucograma de estresse se caracteriza classicamente por leucocitose com neutrofilia (WELLES, 2010). Essa alteração clássica também foi observada nos ovinos que receberam doses seguidas do fármaco, porém foi notada unicamente 24 horas após a primeira aplicação. No dia seguinte a neutrofilia era discreta e a leucocitose não mais existia (Tabela 2; Figura 2).

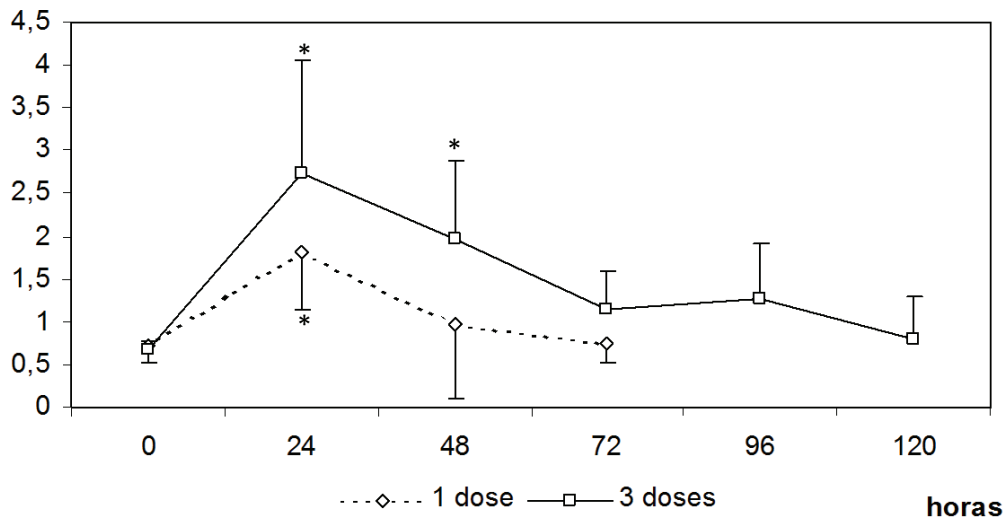
A relação entre neutrófilos e linfócitos é a variável que melhor representa os efeitos provocados pela

dexametasona nos ovinos. A inversão dessa relação, demonstrando um predomínio de neutrófilos na circulação, estava presente 24 horas após a aplicação única de dexametasona (Tabela 1), mas não se manteve nos momentos seguintes. Nos ovinos tratados com três doses consecutivas, por outro lado, a relação neutrófilo:linfócito manteve-se invertida por até dois dias após a aplicação da última dose (Tabela 2). Na figura 3 demonstrou-se o restabelecimento da cinética leucocitária 72 horas após a última dose aplicada do fármaco. Esses resultados demonstram que os efeitos da dexametasona sobre a relação entre neutrófilos e linfócitos circulantes dos ovinos possuem o mesmo padrão, independente do número de doses aplicadas, mas são mais duradouros nos tratamentos com três doses seguidas.

A monocitose é uma modificação da cinética leucocitária observada em bovinos que receberam corticóides (SCHALM; JAIN; CAROLL, 1975b; JAIN, 1986b; TORNQUIST; RIGAS, 2010). Aumento do número de monócitos circulantes também foi relatado nos equinos (OSBALDISTON; JOHNSON, 1972) e nos caprinos (MADDUX; KEETON, 1987) medicados com dexametasona, sem, contudo, caracterizar monocitose. Nos ovinos estudados essa alteração não foi observada independente do número de doses aplicadas.

Por fim, a contagem de eosinófilos não se alterou em nenhum momento durante o experimento tanto em animais que receberam uma dose quanto nos que receberam três doses de dexametasona (Tabelas 1 e 2). A eosinopenia é considerada uma alteração esperada em equinos (OSBALDISTON; JOHNSON, 1972; WELLES, 2010), caprinos (MADDUX; KEETON, 1987) e bovinos (SCHALM; JAIN; CAROLL, 1975b; JAIN, 1986b; TORNQUIST; RIGAS, 2010) medicados com corticóides. Ovinos não responderam com a mesma cinética, comprovando que há diferenças entre as espécies.

Figura 3. Variação da relação neutrófilo:linfócito na circulação sanguínea de ovinos que receberam uma única dose de 0,5 mg/kg de dexametasona (hora zero) ou três doses consecutivas com intervalo de 24 horas (horas zero, 24 e 48). (*) O asterisco representa diferença ($p < 0,05$) em relação à hora 0.



Fonte: Elaboração dos autores.

Conclusão

Pode-se concluir que, nos ovinos medicados com dexametasona, a neutrofilia e a inversão da relação neutrófilo:linfócito na circulação foram as alterações mais importantes que se apresentam, acompanhadas ou não por leucocitose. Ao contrário das evidências em bovinos, linfopenia, monocitose e eosinopenia não ocorreram. A duração das alterações variou de acordo com o número de doses aplicadas e os efeitos sobre a cinética leucocitária tornaram-se ausentes 48 horas após a aplicação de dose única e 72 horas após a última aplicação do medicamento no caso de doses seguidas durante três dias.

Bioética

O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais da Universidade Estadual de Londrina (CEUA/UDEL), registrado como o processo nº 34241/11.

Referências

- ANDRADE, M. M. J.; DE MARCO, V. Antiinflamatórios esteroidais. In: SPINOSA, H. S.; GÓRNIK, S. L.; BERNARDI, M. M. *Farmacologia aplicada à medicina veterinária*, 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. p. 273-285.
- BURGUEZ, P. N.; OUSEY, J.; CASH, R. S.; ROSSDALE, P. D. Changes in blood neutrophil and lymphocyte counts following administration of cortisol to horses and foals. *Equine Veterinary Journal*, London, v. 15, n. 1, p. 58-60, 1983.
- COHN, L. A. The influence of corticosteroids on host defense mechanisms. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, Melbourne, v. 5, n. 2, p. 95-104, 1991.
- COLLINS, M. T.; SUÀREZ-GÜÉMES, F. Effect of hydrocortisone on circulating lymphocyte numbers and their mitogen-induced blastogenesis in lambs. *American Journal of Veterinary Research*, Chicago, v. 46, n. 4, p. 836-840, 1985.
- JACOBS, R. M.; HORNEY, B.; BEINER, H. L. Cutaneous response to PHA-M and hematological changes in corticosteroid treated cows. *Canadian Journal of Comparative Medicine*, Ottawa, v. 45, n. 4, p. 384-387, 1981.

- JAIN, N. C. Cattle: normal hematology with comments on response to disease. In: _____. *Schalms veterinary hematology*. 4. ed. Philadelphia: Lea & Febinger, 1986b. p. 178-207.
- _____. The horse: normal hematology with comments on response to disease. In: _____. *Schalms veterinary hematology*. 4. ed. Philadelphia: Lea & Febinger, 1986a. p. 140-177.
- LANGSTON, V. C. Therapeutic Management of Inflammation. In: HOWARD, J. L.; SMITH, R. A. *Current veterinary therapy 4: food animal practice*. Philadelphia: Saunders, 1999. p. 7-12.
- MADDUX, J. M.; KEETON, K. S. Effects of dexamethasone, levamisole, and dexamethasone-levamisole combination on neutrophil function in female goats. *American Journal of Veterinary Research*, Chicago, v. 48, n. 7, p. 1114-1119, 1987.
- MADUREIRA, K. M.; GOMES, V.; BARCELOS, B.; ZANI, B. H.; SHECAIRA, C. L.; BACCILI, C. C.; BENESI, F. J. Parâmetros hematológicos e bioquímicos de ovinos da raça Dorper. *Semina: Ciências Agrárias*, Londrina, v. 34, n. 2, p. 811-816, 2013.
- MCDONALD, L. E. Hormônios que influenciam o metabolismo. In: BOOTH, N. H.; MCDONALD, L. E. *Farmacologia e terapêutica em veterinária*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1992. p. 493-526.
- OSBALDISTON, G. W.; JOHNSON, J. H. Effect of ACTH and selected glucocorticoids on circulating blood cells in horses. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, New York, v. 161, n. 1, p. 53-56, 1972.
- PUGH, D. G. Conversões e valores normais. In: _____. *Clínica de ovinos e caprinos*. São Paulo: Roca, 2005. p. 501-505.
- SANTANA, A. M.; SILVA, D. G.; BERNARDES, P. A.; PIZAURO, L. J. L.; MALUTA, R. P.; AQUINO, G. V.; GARCIA, K. O.; ÁVILA, F. A.; FAGLIARI, J. J. Hemograma e perfil bioquímico sérico de ovinos em idade de abate. *Ciência Animal Brasileira*, Goiânia, v. 10, p. 286-289, 2009. Suplemento 1.
- SCHALM, O. W.; JAIN, N. C.; CARROLL, E. J. Normal values in blood morphology with comments on species characteristics in response to disease. In: _____. *Veterinary hematology*. 3. ed. Philadelphia, Lea & Febinger, 1975b. p. 82-218.
- _____. Materials and methods for the study of the blood, including brief comments on factors to be considered in interpretation. In: _____. *Veterinary hematology*. 3. ed. Philadelphia, Lea & Febinger, 1975a. p. 15-81.
- TORNQUIST, S. J.; RIGAS, J. Interpretation of ruminant leukocyte responses. In: WEISS, D. J.; WARDROP, K. J. *Schalm's veterinary hematology*. 6. ed. Anes: Iowa, 2010, p. 307-313.
- WELLES, E. G. Interpretation of equine leukocyte responses. In: WEISS, D. J.; WARDROP, K. J. *Schalm's veterinary hematology*. 6. ed. Anes: Iowa, 2010. p. 314-320.