

CAPÍTULO 1

ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS APRESENTADAS POR CÃES PORTADORES DE ANAPLASMOSE E RANGELIOSE ENTRE 2022 E 2023

Data de aceite: 01/04/2024

Deise Adriana da Costa Amaral Rodrigues

Curso de Medicina Veterinária, Centro Universitário da Serra Gaúcha, Caxias do Sul, RS

Juliana Pereira Matheus

Curso de Medicina Veterinária, Centro Universitário da Serra Gaúcha, Caxias do Sul, RS

INTRODUÇÃO

As doenças transmitidas por vetores são causadas por vírus, bactérias ou parasitos transmitidos através da fixação ou picada de artrópodes hematófagos, sendo carrapatos e mosquitos os mais frequentes, e têm destaque pelo aumento da sua frequência, alteração da localização endêmica e patogenicidade (Wikle, 2018). Diferentes fatores contribuem para esse aumento, desde melhores e mais disseminadas técnicas diagnósticas e consequentes estudos reportados, até mesmo alterações climáticas e aquecimento global, que impulsionam a alteração epidemiológica de vetores, influenciando diretamente na incidência e distribuição das infecções transmitidas por estes. Nesse contexto, importa ainda o crescimento de centros urbanos, que representa maior interação entre homem, animais domésticos e animais selvagens, além de descontrole de vetores (Sanches et al. 2018).

RESUMO: Há um crescente aumento das doenças transmitidas pelos carrapatos para os cães em áreas urbanas e rurais no Brasil. As doenças transmitidas pelos carrapatos são chamadas hemoparasitos, causadas por microrganismos que parasitam as células do sistema hematopoiético, responsável pela produção das células sanguíneas. Hoje estas doenças representam um grande desafio, pois suas manifestações clínicas e laboratoriais são semelhantes, sendo necessário conhecimento adequado sobre de diagnóstico assertivo, pois a patogenia e tratamento podem mudar o curso da doença e dependem especificamente do agente causador, sendo fundamental para cura mais eficaz das referidas patologias.

PALAVRAS-CHAVE: Anaplasma. Rangelia. Hemograma. Anemia. Trombocitopenia

Uma grande variedade de agentes patógenos é transmitida para os cães através de vetores, em especial os artrópodes, como carrapatos, causando doenças endêmicas com grande importância em saúde pública pela alta prevalência mundial e disseminação geográfica, determinadas por diferentes climas e nichos ecológicos (Paiva, 2021). Podem ser causadas por protozoários ou bactérias intracelulares que infectam diferentes células sanguíneas de hospedeiros vertebrados de várias espécies, podendo desenvolver anemia, leucopenia e trombocitopenia (Vieira *et al.*, 2011). Os sinais clínicos são variados e se apresentam como aguda, subclínicas ou crônicas, de acordo com a cepa do agente e resposta imunológica do hospedeiro frente à infecção, podendo agir de forma assintomática ou até mesmo ocasionar óbito do paciente. As hemoparasitoses de maior importância para medicina veterinária no Brasil são *Ehrlichia* spp., *Anaplasma* spp., *Babesia* spp., *Rangelia vitalii*, dentre outros (Paiva, 2021).

A *Anaplasma* spp. é uma bactéria transmitida pela saliva contaminada de carrapatos da espécie *Rhipicephalus sanguineus*, comum em regiões tropicais e subtropicais, principais vetores de *Anaplasma platys*, que multiplica-se apenas em plaquetas e tem como principal hospedeiro o cão (Geurden *et al.*, 2018). Este agente etiológico está associado a sinais clínicos inespecíficos, doença subclínica e parasitemia plaquetária que cursa com trombocitopenia cíclica. Hemogramas de pacientes infectados por *A. platys* demonstram episódios de trombocitopenia, anemia inconstante, hipoalbuminemia e hipergamaglobulinemia (Gaunt *et al.*, 2010).

Já as piroplasmoses são produzidas por protozoários pertencentes à classe Piroplasmea e ordem Piroplasmorida, incluindo a espécie *Rangelia vitalii*, cuja classificação taxonômica ainda está em estudo (Soares *et al.*, 2011). A rangeliose, transmitida por carrapatos (*Amblyomma aureolatum*), é uma importante hemoparasitose frequente no sul do país, relatada em cães do sudeste e sul do Brasil, Uruguai, Paraguai e Argentina, que causa distúrbio hemolítico extravascular e afeta eritrócitos, leucócitos e células endoteliais vasculares do hospedeiro, causando prostração, febre, anemia, trombocitopenia, anorexia, perda de peso e desidratação, comuns a sinais encontrados em outras infecções, como babesiose, erliquiose e anaplasmosse. A apresentação clínica semelhante a outras doenças dificultam o seu diagnóstico (Fighera, 2007).

Apesar destes agentes serem evidenciados em esfregaços de sangue, infectando células sanguíneas em fases de alta parasitemia ou grau de infecção, a melhor técnica para adequada identificação de anaplasmosse e rangeliose é a detecção através da biologia molecular, que diagnostica os agentes até em parasitemias muito baixas (Soares, 2014).

O objetivo desta análise é abordar duas hemoparasitoses com diferentes patogenias, porém, com sinais clínicos e alterações hematológicas semelhantes, dando importância ao seu correto diagnóstico, visto que seus agentes, por serem de diferentes origens, devem ser tratados com abordagens específicas e drogas distintas para total recuperação dos pacientes infectados. Para tal, foram avaliados hemogramas de pacientes caninos positivos

para *Anaplasma* spp. e *Rangelia vitalii*, diagnosticadas através de PCR, descartando-se infecções secundárias por outros hemoparasitos, e seus resultados comparados em relação às principais alterações hematológicas encontradas.

REFERENCIAL TEÓRICO

As hemoparasitoses estão entre as doenças infecciosas mais importantes e comuns na prática veterinária. Em cães, os hemoparasitas mais frequentes encontrados no Brasil são bactérias do gênero *Anaplasma* e *Erlichia* e protozoários do gênero *Rangelia* e *Babesia*, transmitidos por carrapato (Vieira *et al.*, 2011).

***Anaplasma* spp.**

A *Anaplasma* spp. é uma bactéria cocóide gram-negativa, da ordem Rickettsiales, família Anaplasmataceae, gênero *Anaplasma*. *Anaplasma phagocytophilum* é o agente responsável pela anaplasmosse granulocítica canina, parasitando especialmente neutrófilos; *Anaplasma platys* é o agente causador da Trombocitopenia Cíclica Canina (TCC), parasitando plaquetas da circulação (Sainz *et al.*, 2015). *A. phagocytophilum* tem muitos hospedeiros possíveis, podendo ser transmitida a diversas espécies vertebradas, incluindo humanos, através da picada de carrapato da espécie *Ixodes*. Já a *A. platys*, transmitida pelo carrapato da espécie *Rhipicephalus sanguineus*, tem como principal hospedeiro o cão, devido à preferência do agente transmissor pela espécie. Tal transmissão se dá através da picada do carrapato, que perfura a pele do hospedeiro e inocula as bactérias na corrente sanguínea através de sua saliva. Após a multiplicação e desenvolvimento da doença, os sinais clínicos dependem do agente causador, cursando com alterações em linhagens granulócitos, especificamente neutrófilos, ou em linhagens plaquetárias, ocasionando comumente anorexia, letargia; perda de peso, linfadenopatia, hiperglobulinemia e anemia, demonstradas por mucosas pálidas ou hemorrágica. Através da exploração da anamnese, avalia-se o histórico de possibilidade de exposição do paciente a ectoparasitas. Concomitante à clínica, avalia-se hemograma e esfregaços sanguíneos, que podem sugerir alterações hematológicas compatíveis com a patologia, além de sugerir a presença, ainda que pouco frequente e sensível, de mórulas do agente no interior de plaquetas na circulação. Para confirmação diagnóstica, a melhor opção é a realização de PCR. A terapêutica destas enfermidades se faz com o uso de antibióticos, sendo a doxiciclina o fármaco de eleição, além de tratamento de suporte, quando necessário, como antiinflamatório, transfusão sanguínea, fluidoterapia e em geral têm boa resposta dos pacientes (Dantas-Torres, 2016).

Rangelia vitalii

A Rangeliase canina é uma doença que acomete canídeos domésticos e selvagens, descrita pela primeira vez no início do século XX. Popularmente chamado de “Nambyuvú” (Palavra Guarani que significa “orelha que sangra”, fazendo referência a um dos sinais em animais acometidos pela doença), é causada pelo piroplasma *Rangelia vitalii*, pertencente ao Filo Apicomplexa, à Ordem Piroplasmorida e está geneticamente relacionado aos hemoprotzoários da Família Babesidae. Este protozoário se caracteriza por infectar hemácias, leucócitos e células do endotélio vascular e se apresenta tipicamente como um distúrbio hemolítico. O fator climático brasileiro fornece as condições ideais para o desenvolvimento dos vetores biológicos desses parasitas, que são os carrapatos *Amblyomma aureolatum* e *Rhipicephalus sanguineus* (Fighera, 2007; Soares, 2014). Os sinais clínicos são caracterizados por apatia; anorexia/inapetência e icterícia, anemia por hemólise e hemorragia, principalmente na forma de petéquias e sufusões na pele e mucosa oral. Diagnostica-se com maior precisão através do PCR, sendo o hemograma e avaliação microscópica do esfregaço sanguíneo, partes fundamentais para o acompanhamento da doença, especialmente quando o piroplasma é visualizado, apesar de não se obter confirmação através desta técnica pouco sensível, já que não são diferenciados os piroplasmídeos através dela. A terapia é realizada com uso de drogas à base de aceturato de diminazeno, dipropionato de imidocarb, podendo ser associada à corticoterapia (França, 2010).

METODOLOGIA

Para realização deste estudo foram avaliados hemogramas de pacientes caninos positivos para *Anaplasma spp.* e *Rangelia vitalii*, diagnosticadas através de biologia molecular (PCR), realizados em um laboratório no RS, em um período de um ano, de 2022 a 2023. Foram selecionados pacientes que além do diagnóstico exclusivo de cada patologia referida, foram testados e negativados para infecções por agentes como *Erlichia spp.* e *Babesia spp.*, devido a semelhança entre os sinais clínicos das doenças causadas por estes referidos agentes. Além disso, todos os pacientes selecionados realizaram hemograma prévio ao diagnóstico molecular, em até 72h antes do mesmo, muitos no mesmo dia da confirmação do PCR e todos previamente diagnosticados antes do uso de qualquer tratamento que interferisse na parasitemia e grau de infecção causadas pelos agentes. Os resultados de seus exames foram tabelados e comparados em relação às principais alterações hematológicas encontradas. Todos os dados obtidos foram inseridos em planilhas eletrônicas do Microsoft Office Excel® para análises percentuais e estatísticas simples. Para referenciação teórica, utilizou-se o método de pesquisa e revisão bibliográfica narrativa, através de um levantamento de base de dados online através de artigos provenientes de repositórios como Wiley Online Library, Science Direct, Pubmed, Scielo, com publicações entre 2002 e 2021, a respeito dos temas tratados, anaplasmosse e rangeliase canina.

ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Após levantamento de dados de um laboratório no RS no período de um ano, de 2022 a 2023, foram encontrados 29 pacientes positivos para *Anaplasma spp.* e 10 pacientes positivos para *Rangelia vitalii*, todos diagnosticados através da técnica de biologia molecular (Reação em Cadeia da Polimerase - PCR convencional). Foram descartadas infecções secundárias por outros hemoparasitos, como *Babesia spp.* e *Erlichia spp.* Posteriormente à análise e avaliação dos resultados dos hemogramas, pode-se constatar diversas alterações hematológicas nos hemogramas dos referidos pacientes infectados.

Os caninos avaliados neste estudo apresentaram idade entre 5 meses e 16 anos, fêmeas em maioria ($N=23/39$), de variadas raças ($n=20/39$), como Dachshund, Schnauzer e Shih Tzu, além de cães sem raça definida ($N=19/39$), não havendo correlação reportada em estudos prévios por prevalência de sexo, idade ou raça de caninos acometidos. No entanto, animais mais velhos são mais frequentemente acometidos, provavelmente devido à oportunidade acumulada de exposição aos vetores e, consequentemente, a agentes transmitidos por estes (Sainz et al., 2015).

A anemia e a trombocitopenia foram as alterações mais evidentes entre os achados hematológicos, sendo observadas de forma mais severa nos portadores de rangeliose. Dentre as principais alterações encontradas, destacam-se a anemia, presente em 51,72% ($N=15/29$) dos casos de anaplasmose, em geral normocíticas normocrônicas, e 100% ($N=10/10$) dos pacientes com rangeliose, caracterizada por moderada presença de macrocitose. Apresentaram ainda um quadro de trombocitopenia em 41,38% ($N=12/29$) dos pacientes positivos para *Anaplasma spp.* e 100% 100% ($N=10/10$) nos caninos positivos para *Rangelia vitalii*. Ambos os achados corroboram com a literatura, na qual descreve que as alterações hematológicas encontradas na rangeliose, principalmente a anemia e a trombocitopenia, são mais acentuadas que as visualizadas na anaplasmose, devido à maior agressividade no consumo de plaquetas e perda sanguínea ocasionadas pelo primeiro agente.

A anaplasmose está associado a sinais clínicos inespecíficos, doença subclínica e parasitemia plaquetária que cursa com trombocitopenia a cada 7 a 17 dias, com sinais clínicos que variam de severos, embora pouco comuns, como petéquias, equimoses e sangramentos, mas a maioria dos animais é capaz de controlar a infecção imunologicamente (Neer & Harrus, 2006). Acredita-se que o agente se instale na superfície plaquetária e através de endocitose, passa a parasitá-la, (Neer & Harrus, 2006). Seu período de incubação é de 8 a 15 dias, quando ocorre grande número de plaquetas parasitadas, levando a fase aguda da parasitemia plaquetária, com consequentes episódios de trombocitopenia, cíclicos com intervalos de 7 a 14 dias. As plaquetas infectadas são removidas da circulação por sequestro esplênico, mas mecanismos imunomediados podem ser a causa de episódios trombocitopênicos cíclicos posteriores (Almosny & Massard, 2002).

Já em relação a rangeliose, durante a infecção ocorre ligação de anticorpos IgM aumentados pela infecção, na superfície de plaquetas. A ligação de anticorpos pode afetar tanto a função plaquetária, quanto levar a uma destruição precoce e acelerada dessas células pelo sistema fagocítico. Além disso, ocorre aumento no percentual de plaquetas reticuladas, indicando trombopoiese ativa (França, 2014). Provavelmente a *Rangelia vitalii* causa aumento na concentração da adenosina extracelular, que atua inibindo a agregação plaquetária, causando o sangramento observado em diversos casos de infecção natural pelo protozoário, levando a quadros de anemias, que podem ser discretas a acentuadas, mas em geral evoluem rapidamente. Hemogramas de pacientes infectados por *A. platys* demonstram episódios cíclicos de trombocitopenia, anemia inconstante, hipoalbuminemia e hipergamaglobulinemia, enquanto a contagem de leucócitos totais parece não variar (Gaunt et al., 2010).

Hemogramas de pacientes infectados por *A. platys* não costumam demonstrar alteração em contagem de leucócitos totais (Gaunt et al., 2010). Já rangeliose, que causa anemia hemolítica imunomediada extravascular regenerativa, coincide ainda com leucopenia por neutropenia e eosinopenia, além, de linfocitose e monocitose, achados estes não corroborados por esta análise, visto que as séries leucocitárias de ambas patologias não demonstraram alterações significativas, exceto por leucocitose discreta em 37,93% (N=11/29) dos caninos positivos para *Anaplasma spp.*

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos quadros clínicos apresentados no decorrer do estudo é importante ressaltar a importância do exame PCR como diagnóstico eficiente na conclusão do diagnóstico de ambas patologias, visto que podem se apresentar clinicamente de forma semelhante, além de demonstrarem também semelhança em parâmetros alterados nos seus hemogramas. A importância maior encontra-se no fato de tais hemoparasitoses serem causadas por agentes de espécies diferentes e consequentes tratamentos específicos e não comuns a ambas, já que anaplasmose, por ser causada por uma bactéria, tem como terapia o uso de antibioticoterapia e a rangeliose, doença parasitária, utiliza com maior eficácia antiparasitários para seu tratamento. Além disso, reforça-se a atenção para a ainda subdiagnosticada e frequentemente já comprovada rangeliose, através de estudos recentes no sul e sudeste brasileiros, devido à maior severidade dos sinais clínicos e alterações hematológicas causadas pelo protozoário piroplasmídeo *Rangelia vitalii*.

REFERÊNCIAS

ALMOSNY, N.R.P & Massard, C.L. **Hemoparasitoses em Pequenos Animais Domésticos e como Zoonoses.** 135 p. Rio de Janeiro, 2002.

DANTAS-TORRES F, Otranto D. Best Practices for Preventing Vector-Borne Diseases in Dogs and Humans. **Trends in Parasitology.** 32(1):43–55. 2016

FIGHERA, R. A. Rangeliose. **Acta Scientiae Veterinariae**, v.35(Supl 2), p.261-263, 2007.

FRANÇA RT, Silva AS, Loretto AP, Mazzanti CM, Lopes STA. Canine rangeliosis due to *Rangelia vitalii*: from first report in Brazil in 1910 to current day: a review. **Ticks Tick Borne Dis.** 5(5): 466-474. 2014

FRANÇA RT, Silva AS, Paim FC, Costa MM, Soares JF, Mazzanti CM, et al. *Rangelia vitalii* in dogs in southern Brazil. **Comp Clin Pathol.** 19(4): 383-387. 2010

GAUNT, S. D. et al. Experimental infection and co-infection of dogs with *Anaplasma platys* and *Ehrlichia canis*: hematologic, serologic and molecular findings. **Parasites & Vectors**, v. 3, n. 33, p. 1-12, 2010

NEER, T. M. & HARRUS, S. Canine monocytotropic ehrlichiosis and neorickettsiosis (*E. canis*, *E. chaffeensis*, *E. ruminantium*, *N. sennetsu*, and *N. risticii* infections). In: GREENE, C. E. **Infectious Diseases of the Dog and Cat.** Saint Louis: Saunders Elsevier, p. 203- 230. 2006

PAIVA, J.E. Alterações hematológicas em cães naturalmente infectados por *ehrlichia* spp. e *anaplasma* spp. **UFRA**, 2021

SAINZ Á, Roura X, Miró G, Estrada-Peña A, Kohn B, Harrus S, Solano-Gallego L. Guideline for veterinary practitioners on canine ehrlichiosis and anaplasmosis in Europe. **Parasite&Vectors.** 8(1):75. 2015

SANCHES, GS, Couto J, Silva-Pedrosa R, Ferrolho J, Santos AS, Santos-Silva MM, Antunes S, Domingos A. Molecular heterogeneity of *Rhipicephalus sanguineus* sensu lato and screening for *Ehrlichia canis* in mainland Portugal. **Ticks Tick Borne Dis.** 9(6):1383–1390. 2018

SOARES JF, Dall'Agnol B, Costa FB, Krawczak FS, Comerlato AT, Rossato BCD, et al. Natural infection of the wild canid, *Cerdocyon thous*, with the piroplasmid *Rangelia vitalii* in Brazil. **Vet Parasitol** 202(3-4): 156-163. 2014

VIEIRA, R.F.C. et al. Ehrlichiosis in Brazil. **Revista brasileira de parasitologia e veterinária**, v. 20, p. 1-12, 2011

WIKEL, S. Ticks and Tick-Borne Infections: Complex Ecology, Agents, and Host Interactions. **Vet Sci.** 5(2):60. 2018