

HEPATOZOONOSE CANINA NO BRASIL: REVISÃO DE LITERATURA

Data de submissão: 04/02/2025

Data de aceite: 05/03/2025

Mariana Camili Silva

Bolsista PBIC/FAPERO. Laboratório de Parasitologia, Entomologia e Biologia Molecular voltado à Saúde Única–LAPEMSU. Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Rondônia-UNIR, Campus Rolim de Moura, Rondônia
<http://lattes.cnpq.br/7402789195704414>

Bruno Felipe da Silva Eleutério

Bolsista PBIC/FAPERO. Laboratório de Parasitologia, Entomologia e Biologia Molecular voltado à Saúde Única–LAPEMSU. Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Federal de Rondônia-UNIR, Campus Rolim de Moura, Rondônia
<http://lattes.cnpq.br/1520883368876236>

Renato da Silva

Laboratório de Parasitologia, Entomologia e Biologia Molecular voltado à Saúde Única–LAPEMSU. Departamento de Medicina Veterinária e Programa de Pós-Graduação em Ciências Ambientais, Universidade Federal de Rondônia-UNIR, Campus Rolim de Moura, Rondônia
<https://lattes.cnpq.br/7672339417229606>

Mayra Araguaia Pereira Figueiredo

Laboratório de Parasitologia, Entomologia e Biologia Molecular voltado à Saúde Única–LAPEMSU. Departamento de Medicina Veterinária e Programa de Pós-Graduação em Ciências Ambientais, Universidade Federal de Rondônia-UNIR, Campus Rolim de Moura, Rondônia
<http://lattes.cnpq.br/0400550473507828>

RESUMO: A hepatozoonose canina é uma doença transmitida por vetores, que pode apresentar como agente etiológico a espécie *Hepatozoon canis* ou *Hepatozoon americanum*. A transmissão da enfermidade ocorre mediante a ingestão do carrapato ou partes do mesmo contendo oocisto esporulados, transmissão vertical ou por predação. A enfermidade é caracterizada por sinais clínicos inespecíficos, sendo comum um quadro clínico com febre, anorexia, letargia, perda de peso, mucosas hipocoradas, vômito e linfadenopatia. As alterações hematológicas observadas incluem: anemia normocítica normocrômica, leucocitose, monocitose, trombocitopenia e neutrofilia. No exame bioquímico pode-se observar: aumento na atividade sérica das enzimas ALT e CK, níveis elevados de LDH, hiperglobulinemia, níveis baixos de ureia e creatinina e baixa atividade

sérica da enzima ALT. Os métodos de diagnóstico da hepatozoonose canina consistem na técnica de esfregaço sanguíneo, PCR, histopatológico, IFI e ELISA. Para o tratamento da doença é utilizado o Dipropionato de imidocarb a cada 14 dias até que não seja mais observado gamontes circulantes no sangue periférico. A profilaxia é baseada na utilização de carrapaticidas e no manejo terapêutico de fêmeas prenhas, evitando a via de transmissão vertical.

PALAVRAS-CHAVE: *Hepatozoon*, Apicomplexa, protozoários, carrapatos.

CANINE HEPATOZOONOSIS IN BRAZIL: LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Canine hepatozoonosis is a disease transmitted by vectors, which may have the species *Hepatozoon canis* or *Hepatozoon americanum* as the etiological agent. Transmission of the disease occurs through ingestion of the tick or parts of it containing sporulated oocysts, vertical transmission or by predation. The disease is characterized by non-specific clinical signs, with fever, anorexia, lethargy, weight loss, pale mucous membranes, vomiting and lymphadenopathy being common. Hematological changes observed include: normocytic normochromic anemia, leukocytosis, monocytosis, thrombocytopenia and neutrophilia. In the biochemical examination, the following can be observed: increased serum activity of ALT and CK enzymes, high levels of LDH, hyperglobulinemia, low levels of urea and creatinine and low serum activity of the ALT enzyme. The diagnostic methods for canine hepatozoonosis consist of blood smear, PCR, histopathological, IFI and ELISA techniques. To treat the disease, imidocarb dipropionate is used every 14 days until gamontes are no longer observed circulating in the peripheral blood. Prophylaxis is based on the use of ticks and therapeutic management of pregnant females, avoiding vertical transmission.

KEYWORDS: *Hepatozoon*, Apicomplexa, protozoa, ticks.

INTRODUÇÃO

A hepatozoonose canina é uma doença parasitária de relevância mundial, causada por hemoprotozoários do gênero *Hepatozoon*, pertencentes ao filo Apicomplexa. As espécies envolvidas são *Hepatozoon canis* e *Hepatozoon americanum*. No Brasil, *Hepatozoon canis* é o agente etiológico predominante, sendo amplamente identificado em cães domésticos, em áreas urbanas, sendo transmitida por *Rhipicephalus linnaei*, anteriormente conhecida como a linhagem tropical de *R. sanguineus*, e em localidades rurais carrapatos *Amblyomma* spp. são responsáveis pela transmissão.

O ciclo de vida do *Hepatozoon canis* é complexo, geralmente ocorrendo em 81 dias, envolvendo hospedeiros intermediários, como os cães e canídeos silvestres, e diversas espécies de carrapatos como hospedeiro definitivo. A transmissão ocorre principalmente pela ingestão de carrapatos contendo oocistos maduros na hemolinfa, mas também pode ocorrer por meio da transmissão vertical e predatória, sendo esta última confirmada apenas na espécie *H. americanum*. Nos cães, o parasito atravessa o trato intestinal, alcança a circulação sanguínea e se instala em órgãos hemolinfáticos, ocorrendo o processo de merogonia tecidual. Sendo esta etapa, responsável pela disseminação do parasito no organismo, levando ao surgimento de sinais clínicos como anorexia, febre, linfadenopatia, perda de peso e alterações hematológicas, como anemia normocítica normocrômica e leucocitose.

Apesar de sua ampla distribuição e impacto na saúde animal, a hepatozoonose canina apresenta um diagnóstico desafiador devido à ausência de sinais clínicos específicos e à característica de baixa parasitemia nos hospedeiros. As técnicas laboratoriais mais utilizadas incluem o esfregaço sanguíneo, a PCR e métodos sorológicos, como ELISA e IFI. Entre essas, a PCR é considerada a mais sensível.

Do ponto de vista terapêutico, o protocolo mais utilizado envolve o uso do dipropionato de imidocarb, associado ou não à doxiciclina, dependendo da presença de coinfeções. No entanto, a literatura destaca limitações nos resultados terapêuticos, especialmente em infecções crônicas ou em casos com múltiplas coinfeções. Por outro lado, as medidas de controle, como a prevenção de infestações por carrapatos e o manejo ambiental, são consideradas essenciais para o controle da doença.

REVISÃO DE LITERATURA

Primeira identificação e taxonomia

A hepatozoonose canina é causada por hemoprotozoários do filo Apicomplexa, classe Sporozoa, subordem Adeleorina, família Hepatozoidae, gênero *Hepatozoon*, sendo as espécies *Hepatozoon canis* e *Hepatozoon americanum* os agentes etiológicos (Lasta, 2008). O protozoário, *Hepatozoon canis*, foi descrito pela primeira vez em amostras sanguíneas de cães na Índia no ano de 1905, por James (Hasani *et al.*, 2024), sendo nomeado como *Leukocytozoon canis*. Logo foi incluído no gênero *Hepatozoon* porque realiza desenvolvimento tecidual do tipo merogônico no fígado semelhante ao observado em cepa de *Hepatozoon muris* (Hasani *et al.*, 2024).

Distribuição e hospedeiros

A doença é caracterizada como cosmopolita, relatada em alguns continentes e diversos países, incluindo Turquia (Voyvoda; Pasa; Uner, 2004), China (Xu *et al.*, 2005), Tailândia (Jittapalapong *et al.*, 2006; Piratae *et al.*, 2015), Argentina (Eiras *et al.*, 2007), Colômbia (Vargas-Hernandez *et al.*, 2011), Venezuela (Rey-Valeirón *et al.*, 2012), Estados Unidos (Kistler *et al.*, 2013), Costa Rica (Rojas *et al.*, 2014), Portugal (Cardoso *et al.*, 2014), Cabo Verde (Lauzi *et al.*, 2016), Paquistão (Qamar *et al.*, 2016), México (Jarquín-Díaz *et al.*, 2016), Haiti (Starkey *et al.*, 2016), Angola (Cardoso *et al.*, 2016), Índia (Singh *et al.*, 2017), Palestina (Azmi *et al.*, 2017), Sérvia (Juwaid *et al.*, 2019), Espanha (Díaz-Regañón *et al.*, 2020), Cuba (Díaz-Sánchez *et al.*, 2021), Uruguai (Carvalho *et al.*, 2021), Peru (Matta, 2023), Nigéria (Gruenberger *et al.*, 2023) e Irã (Zoaktafi *et al.*, 2023).

As espécies de *Hepatozoon* que acometem animais domésticos, principalmente cães, já foram relatadas em inúmeros estados brasileiros, especificamente em Rio de Janeiro (O'Dwyer; Massard; Souza, 2001), Distrito Federal (Paludo *et al.*, 2003), São Paulo (Rubini *et al.*, 2008), Espírito Santo (Spolidorio *et al.*, 2009), Rio Grande do Sul (Lasta

et al., 2009), Pernambuco (Ramos *et al.*, 2010), Mato Grosso (Spolidorio *et al.*, 2011), Maranhão (Bortoli *et al.*, 2011), Mato Grosso do Sul (Ramos *et al.*, 2015), Bahia (Harvey *et al.*, 2016), Pará (Gomes *et al.*, 2016), Goiás (Duarte *et al.*, 2016), Minas Gerais (Lima *et al.*, 2017), Piauí (Honório *et al.*, 2017), Tocantins (Machado *et al.*, 2018), Santa Catarina (Silva *et al.*, 2018), Paraná (Schneider *et al.*, 2018), Rio Grande do Norte (Lopes *et al.*, 2019), Paraíba (Oliveira, 2019), Rondônia (Figueiredo *et al.*, 2021), Sergipe (Santos, 2022), Ceará (Fonsêca *et al.*, 2022), Acre (Galdino *et al.*, 2022),

É possível observar predominância da espécie *H. canis* no país e é apontada como a principal causadora da enfermidade no Brasil (Forlano *et al.* (2007). Todavia, no estado do Maranhão foi relatado a espécie *Hepatozoon felis* em gatos e no estado do Pará foi identificado *H. americanum* em um cão, o único relato desta espécie parasitando cão doméstico no Brasil (Bortoli *et al.*, 2011; Gomes *et al.*, 2016). Há relatos de uma espécie similar a *H. americanum* circulando em canídeos silvestres no país, mas apresenta sintomatologia clínica branda, diferente da apresentação clínica observada em cães estadunidenses (André *et al.*, 2010; Criado-Fornelio *et al.*, 2006).

Ademais, *Hepatozoon canis* é considerado um parasito eurixeno, com baixa especificidade parasitária, por já ter sido descrito em cachorro-do-mato (*Cerdocyon thous*) (Alencar *et al.*, 1997), gato doméstico (*Felis silvestris catus*) (Jittapalapong *et al.*, 2006), chacal-dourado (*Canis aureus*) (Duscher *et al.*, 2012), ovino (*Ovis aries*) (Jarquín-Díaz *et al.*, 2016), gambá-de-orelha-branca (*Didelphis albiventris*) (Silva *et al.*, 2017), raposa-vermelha (*Vulpes vulpes*) (Juwaid *et al.*, 2019), lobo-guará (*Chrysocyon brachyurus*) (Perles *et al.*, 2019), cão-selvagem-asiático (*Cuon alpinus*) (Bhusri; Leckcharoen; Changbunjong, 2022) e bovino (*Bos taurus*) (Galon *et al.*, 2023).

Ciclo biológico

O ciclo de *Hepatozoon canis* é complexo, no carrapato após a ingestão de sangue infectado (neutrófilos com gamontes) em 50 dias já pode ser identificado oocistos esporulados (estádio infectante para o hospedeiro intermediário - cães).

O ciclo no cão inicia-se quando ele ingere o carrapato ou partes dele, com oocistos esporulados, forma infectante, de *Hepatozoon canis*. O oocisto, que abriga esporocistos contendo esporozoítos, percorre parte do trato do digestivo e no intestino delgado do hospedeiro intermediário ocorre a liberação dos esporozoítos no lúmen intestinal (Baneth; Samish; Shkap, 2007).

Os esporozoítos penetram na parede do intestino e chegam à circulação, sanguínea ou linfática, penetram neutrófilos e monócitos e assim são disseminados para diversos órgãos: fígado, baço, medula óssea, rim, pulmões, linfonodos (Demoner; Antunes; O'dwyer, 2013).

No tecido dos órgãos-alvo, os esporozoítos iniciam a primeira merogonia, originando macromerontes e micromerontes. Os macromerontes dão continuidade a merogonia, realizando a segunda merogonia tecidual e os micromerontes migram para a corrente sanguínea e invadem leucócitos circulantes, iniciando o processo de gametogonia, resultando em um gamonte que permanece na célula infectada até ser ingerido pelo hospedeiro definitivo no repasse sanguíneo (O’Dwyer, 2011).

O estágio de ninfa do carrapato vetor ingere gamontes de *Hepatozoon* sp. em leucócitos circulantes no processo de hematofagia sobre o hospedeiro. No intestino do carrapato os gamontes são liberados das células e iniciam o processo de gametogênese, posteriormente se associam dando seguimento ao processo de singamia, originando assim o zigoto. O zigoto penetra a parede do intestino, movendo-se para a hemocele, local no qual ocorre a formação e maturação do oocisto, sendo este processo denominado de esporogonia (Hasani *et al.*, 2024).

Transmissão e vetores

A transmissão do *H. canis*, atualmente, pode acontecer mediante a ingestão de um carrapato ixodídeo contendo oocistos maduros, ou seja, por via oral quando o animal está se coçando ou se limpando, ou por meio da transmissão vertical (Schäfer *et al.*, 2022).

A transmissão do *H. canis*, no Brasil, atualmente está atribuída ao vetor *R. linnaei* em áreas urbanas e *Amblyomma* spp. em áreas rurais, nas quais são facilmente encontrados (Rubini *et al.*, 2008). Além disso, a espécie *Amblyomma ovale* é considerada um vetor da hepatozoonose canina no Brasil, sendo importante ressaltar que se sugere a existência de diferentes linhagens de *A. ovale*, sendo algumas mais adaptadas para albergar *Hepatozoon* sp., e outras não (Forlano *et al.*, 2005; Rubini *et al.*, 2009). Ademais, a esporogonia ocorre mais rápido na espécie *A. ovale* quando comparada a *R. linnaei* podendo ser um comportamento adaptativo para *A. ovale* conseguir albergar o patógeno (Rubini *et al.*, 2009).

A espécie *Amblyomma cajennense* teve sua presença correlacionada a infecção por *Hepatozoon canis* em um estudo no Brasil, entretanto outros trabalhos falharam na identificação de oocistos em hemolinfa de *A. cajennense*, logo, não há como afirmar se a espécie possui ou não importância vetorial (O’Dwyer; Massard; Souza, 2001)). No México a transmissão de *Hepatozoon canis* está atribuída ao carrapato *Amblyomma mixtus* que faz parte do complexo *A. cajennense* (Matta, 2023).

Ademais, constatou-se o processo de esporogonia na espécie *Rhipicephalus turanicus*, espécime que compreende o complexo *Rhipicephalus sanguineus*, sendo assim outro vetor de *H. canis* (Giannelli *et al.*, 2017).

No Japão, suspeita-se que *H. canis* é transmitido pelas espécies *Haemaphysalis longicornis* e *Haemaphysalis flava* (Perles *et al.*, 2019).

Um trabalho conduzido no Brasil identificou oocistos maduros semelhantes ao de *H. canis* em um exemplar de *Rhipicephalus microplus* e os autores ressaltam que o papel epidemiológico da espécie deve ser avaliado cuidadosamente, pois canídeos não são os hospedeiros habituais da espécie (Miranda *et al.*, 2011). Adicionalmente, na Filipinas, pesquisadores sugerem que *Rhipicephalus microplus* possa ter transmitido *H. canis* para um bovino relatado positivo por técnicas moleculares (Galon *et al.*, 2023). O mesmo agente já foi relatado em uma ovelha na Argentina (Jarquín-Díaz *et al.*, 2016).

Fatores de risco

Os fatores de risco vem sendo alvo de estudo em inúmeros trabalhos referentes a prevalência do parasito, entretanto, *H. canis* não possui predileção por raça, sexo ou idade (Garrido *et al.*, 2022; Demoner; Antunes; O'dwyer, 2013). Alguns estudos apontam para uma predileção por cães machos, devido aos hábitos territorialistas, mas tanto a raça como a idade não se observaram predileção (Mundim *et al.*, 2008). Há uma maior prevalência da infecção por *H. canis* em cães de áreas rurais, por uma maior exposição a carrapatos de animais silvestres (Demoner, Antunes e O'dwyer, 2013). Aparentemente a infecção pelo parasito é mais comum em filhotes em decorrência do sistema imunológico não estar completamente desenvolvido (Antunes *et al.*, 2015; Vezzani; Scodellaro; Eiras, 2017).

Sinais clínicos

A infecção por *Hepatozoon canis* não apresenta sinais clínicos patognomônicos, dando lugar a sinais clínicos similares à de outras hemoparasitoses, ou seja, sinais inespecíficos. É comum a população canina brasileira não apresentar sintomatologia, na maioria dos casos, e são diagnosticados como um achado acidental quando realizados exames de rotina (Figueiredo *et al.*, 2021). Além disso, as alterações clínicas tendem a ser proporcionais ao nível de parasitemia, logo, como a população canina brasileira, em sua maioria, possuem baixa parasitemia, não há desenvolvimento de um quadro clínico significativo, podendo se agravar caso o animal fique imunossuprimido ou sofra infecção por outro patógeno (Paludo *et al.*, 2003; Mundim *et al.*, 2008; Spolidorio *et al.*, 2009).

As manifestações clínicas frequentes descritas por estudos brasileiros incluem anorexia, mucosas pálidas, perda de peso, pirexia, diarreia, linfadenopatia, dores musculares e vômito (Gondim *et al.*, 1998; Paludo *et al.*, 2003; Aguiar *et al.*, 2004; Mundim *et al.*, 2008; Spolidorio *et al.*, 2011; Ferreira *et al.*, 2015; Honório *et al.*, 2017; Oliveira *et al.*, 2021). Nos demais países, autores relatam sinais clínicos como mucosas hipocoradas, hipertermia, anorexia e linfadenopatia (Voyvoda; Pasa; Uner, 2004; Gavazza; Bizetti; Papini, 2003; Chhabra; Uppal; Singla, 2013; Thakur *et al.*, 2018).

Alterações hematológicas

As alterações hematológicas observadas em cães com *Hepatozoon*, assim como os sinais clínicos, são pouco precisas, entretanto, as mais frequentemente relatadas foram: anemia, anemia normocítica normocrômica, neutrofilia, leucocitose, trombocitopenia, monocitose e eosinofilia (O'Dwyer *et al.*, 2006; Mundim *et al.*, 2008; Paludo *et al.*, 2013; Chhabra; Uppal; Singla, 2013; Antunes *et al.*, 2015; Singh *et al.*, 2017; Vezzani; Scodellaro; Eiras, 2017; Garrido *et al.*, 2022; Peres *et al.*, 2022; Oliveira, 2019; Thongsahuan *et al.*, 2020).

É possível observar alterações hematológicas mais graves em cães coinfectados, *Hepatozoon* sp. e outros micro-organismos, quando comparados a cães infectados somente por *Hepatozoon* sp. (Antunes *et al.*, 2015). Cães com alta parasitemia podem estar mais propensos a alterações graves no hemograma (Vezzani; Scodellaro; Eiras, 2017). A anemia, trombocitopenia, leucocitose, neutrofilia e monocitose são apontadas como alterações que compõem o perfil hematológico de *Hepatozoon canis* em cães infectados na Tailândia, diferenciando-se dos perfis de *Babesia canis* e *Ehrlichia canis* que também foram elaborados pelos mesmos autores (Thongsahuan *et al.*, 2020).

Alterações bioquímicas

No exame bioquímico em pesquisas amostrando cães do Brasil, identificaram-se: hiperglobulinemia, hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia, aumento da atividade sérica das enzimas AST, CK, níveis elevados de LDH, níveis baixos de ureia e creatinina, e baixa atividade sérica da enzima ALT (O'Dwyer *et al.*, 2006; Miranda, 2013; Ferreira *et al.*, 2015; Oliveira, 2019).

Assim como, pesquisas de outros países relataram: hiperproteinemia, hiperglobulinemia, hiperbilirrubinemia, hiperamilasemia, hipoalbuminemia, hipoglicemia, hipocalcemia, hipoproteinemia, aumento da atividade sérica das enzimas ALT, AST, FA, CK, e níveis elevados de ureia e creatinina (Pawar; Gatne, 2005; Voyvoda; Pasa; Uner, 2004; Paşa *et al.*, 2009; Kaur *et al.*, 2012; Thakur *et al.*, 2018; Hangsawek *et al.*, 2020; Revathi *et al.*, 2022).

Métodos de diagnóstico

As técnicas de detecção utilizadas para *Hepatozoon canis*, comumente, são: Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (ELISA), imunofluorescência indireta (IFI), histopatológico, Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) e esfregaço sanguíneo. A IFI é recomendada para o diagnóstico de infecções crônica, utilizando a titulação de IgG visando diagnosticar animais com baixa parasitemia, para estudos de soroprevalência e também para infecções iniciais em que se utiliza a titulação de IgM (Baneth *et al.*, 1998).

A utilização da técnica de ELISA na detecção de *Hepatozoon* sp. é feita por meio de antígenos purificados, apresentando sensibilidade de 86% e 97% de especificidade e é recomendada para a avaliação de uma possível exposição a *H. canis*, assim como para estudos epidemiológicos (Gonen *et al.*, 2004).

O histopatológico quando comparado a PCR apresentou significativamente uma menor sensibilidade, não sendo recomendado (Cardoso *et al.*, 2014).

A Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) é a técnica que apresenta maior sensibilidade podendo ser utilizada na rotina clínica para diagnóstico, caso seja necessário (Rubini *et al.*, 2008).

A técnica de esfregaço sanguíneo pode ser utilizada e é a mais adotada na rotina clínica, sendo satisfatoriamente eficaz, barata, rápida e de fácil acesso. Apesar de possuir o limitante de ser parasitemia dependente (Jittapalpong *et al.*, 2006).

Tratamento terapêutico

Para o tratamento da hepatozoonose canina, por *H. canis*, é recomendado o Dipropionato de imidocarb na posologia de 5 a 6 mg/kg, para ser administrado pela via subcutânea ou intramuscular a cada 14 dias até que os gamontes circulantes não sejam mais detectados (Baneth; Weigler, 1997). Além disso, aconselha-se a administração prévia de atropina 1% na posologia 0,044 mg/kg administrado por via subcutânea, visando atenuar os efeitos colaterais agudos do dipropionato de imidocarb (Santos, 2023). Para pacientes com quadros de infecções concomitantes recomenda-se a utilização do dipropionato de imidocarb associado à doxiciclina na dose de 10 mg/kg por via oral a cada 21 dias (Baneth *et al.*, 2003).

Prevenção

Como medida de profilaxia, recomenda-se o controle dos carrapatos ixodídeos, assim não há como ocorrer a ingestão do mesmo (Baneth, 2011). E também, que seja aplicado o protocolo terapêutico já mencionado na fêmea gestante acometida por *H. canis* que esteja apresentando parasitemia, almejando evitar a transmissão para a prole.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A hepatozoonose canina é uma enfermidade de grande relevância na medicina veterinária no Brasil por se apresentar amplamente distribuída no território e acompanhada por desafios diagnósticos e terapêuticos devido à baixa parasitemia e à ausência de sinais clínicos específicos. O uso de métodos moleculares e sorológicos têm aprimorado a detecção da doença e a profilaxia, baseada no controle de vetores, continua sendo a medida mais eficaz para sua prevenção. Diante disso, estudos contínuos sobre a epidemiologia e novas abordagens terapêuticas são essenciais para minimizar os impactos da infecção na população canina.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, D. M. et al. Hepatozoonose canina: achados clínico-epidemiológicos em três casos. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 56, n. 3, p. 411–413, 2004.
- ALENCAR, N. X.; KOHAYAGAWA, A.; SANTARÉM, V. A. *Hepatozoon canis* infection of wild carnivores in Brazil. *Veterinary Parasitology*, v. 70, n. 4, p. 279–282, 1997.
- ANDRÉ, M. R. et al. Molecular detection of *Hepatozoon* spp. in Brazilian and exotic wild carnivores. *Veterinary Parasitology*, v. 173, n. 1–2, p. 134–138, 2010.
- ANTUNES, T. R. et al. Aspectos hematológicos e epidemiológicos de cães naturalmente infectados por *Hepatozoon* sp. no município de Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brasil. *Acta Vet. Brasilica*, p. 234–238, 2015.
- AZMI, K. et al. Detection and molecular identification of *Hepatozoon canis* and *Babesia vogeli* from domestic dogs in Palestine. *Parasitology*, v. 144, n. 5, p. 613–621, 2017.
- BANETH, G. et al. Canine hepatozoonosis: two disease syndromes caused by separate *Hepatozoon* spp. *Trends in Parasitology*, v. 19, n. 1, p. 27–31, 2003.
- BANETH, G. et al. Antibody response to *Hepatozoon canis* in experimentally infected dogs. *Veterinary Parasitology*, v. 74, n. 2–4, p. 299–305, 1998.
- BANETH, G.; WEIGLER, B. Retrospective case-control study of hepatozoonosis in dogs in Israel. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, v. 11, n. 6, p. 365–370, 1997.
- BANETH, G. Perspectives on canine and feline hepatozoonosis. *Veterinary Parasitology*, v. 181, n. 1, p. 3–11, 2011.
- BANETH, G.; SAMISH, M.; SHKAP, V. Life cycle of *Hepatozoon canis* (Apicomplexa: Adeleorina: Hepatozoidae) in the tick *Rhipicephalus sanguineus* and domestic dog (*Canis familiaris*). *The Journal of Parasitology*, v. 93, n. 2, p. 283–299, 2007.
- BHUSRI, B.; LEKCHAROEN, P.; CHANGBUNJONG, T. First detection and molecular identification of *Babesia gibsoni* and *Hepatozoon canis* in an Asiatic wild dog (*Cuon alpinus*) from Thailand. *International Journal for Parasitology: Parasites and Wildlife*, v. 17, p. 225–229, 2022.
- BORTOLI, C. P. et al. Molecular characterization of *Hepatozoon* sp. in cats from São Luís Island, Maranhão, Northeastern Brazil. *Parasitology Research*, v. 109, n. 4, p. 1189–1192, 2011.
- CARDOSO, L. et al. Molecular and histopathological detection of *Hepatozoon canis* in red foxes (*Vulpes vulpes*) from Portugal. *Parasites & Vectors*, v. 7, n. 1, p. 113, 2014.
- CARDOSO, L. et al. Molecular investigation of tick-borne pathogens in dogs from Luanda, Angola. *Parasites & Vectors*, v. 9, n. 1, 2016.
- CARVALHO, L. et al. An *Hepatozoon americanum*-like protozoan in crab-eating (*Cerdocyon thous*) and grey pampayan (*Lycalopex gymnocercus*) foxes from Uruguay. *Parasitology Research*, v. 120, n. 10, p. 3587–3593, 2021.
- CRIADO-FORNELIO, A. et al. New molecular data on mammalian *Hepatozoon* species (Apicomplexa: Adeleorina) from Brazil and Spain. *The Journal of Parasitology*, v. 92, n. 1, p. 93–99, 2006.
- DÍAZ-SÁNCHEZ, A. A. et al. Molecular detection and characterization of *Hepatozoon canis* in stray dogs from Cuba. *Parasitology International*, v. 80, n. 102200, p. 102200, 2021.

- DÍAZ-REGAÑÓN, D. et al. Stray dogs in Nepal have high prevalence of vector-borne pathogens: a molecular survey. *Parasites & Vectors*, v. 13, n. 1, 2020.
- DUARTE, S. C. et al. Molecular diagnosis of *Hepatozoon canis* in symptomatic dogs in the city of Goiânia, Goiás, Brazil. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 68, n. 6, p. 1431–1439, 2016.
- DEMONER, L. DE C.; ANTUNES, J. M. A. DE P.; O'DWYER, L. H. Hepatozoonose canina no Brasil: aspectos da biologia e transmissão. *Veterinaria e Zootecnia*, v. 20, n. 2, p. 193–202, 2013.
- DUSCHER, G. G. et al. A golden jackal (*Canis aureus*) from Austria bearing *Hepatozoon canis*– import due to immigration into a non-endemic area? *Ticks and Tick-borne Diseases*, v. 4, n. 1–2, p. 133–137, 2013.
- EIRAS, D. F. et al. First molecular characterization of canine hepatozoonosis in Argentina: evaluation of asymptomatic *Hepatozoon canis* infection in dogs from Buenos Aires. *Veterinary Parasitology*, v. 149, n. 3–4, p. 275–279, 2007.
- FORLANO, M. D. et al. Molecular characterization of *Hepatozoon* sp. from Brazilian dogs and its phylogenetic relationship with other *Hepatozoon* spp. *Veterinary Parasitology*, v. 145, n. 1–2, p. 21–30, 2007.
- FERREIRA, T. M. V. et al. Achados clínicos e laboratoriais em hepatozoonose canina no Estado do Ceará: relato de dois casos. *Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal*, v. 9, n. 1, p. 41–54, 2015.
- FIGUEIREDO, M. et al. First report of *Hepatozoon* sp. in a dog in the Western Amazon, Brazil. *Revista Ibero-Americana de Ciências Ambientais*, v. 12, n. 3, p. 645–649, 2021.
- FONSÊCA, A. D. V. et al. Occurrence of tick-borne pathogens in dogs in a coastal region of the state of Ceará, northeastern Brazil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária* [Brazilian Journal of Veterinary Parasitology], v. 31, n. 1, p. e021321, 2022.
- FORLANO, M. et al. Diagnosis of *Hepatozoon* spp. in *Amblyomma ovale* and its experimental transmission in domestic dogs in Brazil. *Veterinary Parasitology*, v. 134, n. 1–2, p. 1–7, 2005.
- GALDINO, A. L. et al. Achados microscópicos sugestivos de hepatozoonose canina no município de Rio Branco, Acre: relato de caso. *Revista Multidisciplinar em Saúde*, v. 3, n. 2, p. 294, 2022.
- GALON, E. M. et al. Bovine piroplasma populations in the Philippines characterized using targeted amplicon deep sequencing. *Microorganisms*, v. 11, n. 10, p. 2584, 2023.
- GARRIDO, A.C.N. et al. Aspectos hematológicos e sazonais da infecção natural por *Hepatozoon* spp. em cães no sertão da Paraíba. *Ciência Animal*, v. 32, n. 3, p. 09–17, 2022.
- GAVAZZA, A.; BIZETTI, M.; PAPINI, R. Observations on dogs found naturally infected with *Hepatozoon canis* in Italy. *Revue de Médecine Vétérinaire*, v. 154, p. 565–571, 2003.
- GONDIM, L. F. P. et al. Canine hepatozoonosis in Brazil: description of eight naturally occurring cases. *Veterinary Parasitology*, v. 74, n. 2–4, p. 319–323, 1998.
- GIANNELLI, A. et al. *Rhipicephalus turanicus*, a new vector of *Hepatozoon canis*. *Parasitology*, v. 144, n. 6, p. 730–737, 2017.
- GONEN, L. et al. An enzyme-linked immunosorbent assay for antibodies to *Hepatozoon canis*. *Veterinary Parasitology*, v. 122, n. 2, p. 131–139, 2004.

- GOMES, L. DE A. et al. Molecular analysis reveals the diversity of *Hepatozoon* species naturally infecting domestic dogs in a northern region of Brazil. *Ticks and Tick-borne Diseases*, v. 7, n. 6, p. 1061–1066, 2016.
- GRUENBERGER, I. et al. Vector-borne pathogens in guard dogs in Ibadan, Nigeria. *Pathogens*, v. 12, n. 3, p. 406, 2023.
- HARVEY, T. V. et al. Canine hepatozoonosis in southeastern Bahia, Brazil. *Genetics and Molecular Research: GMR*, v. 15, n. 3, 2016.
- HASANI, S. J. et al. A review of hepatozoonosis caused by *Hepatozoon canis* in dogs. *Journal of Parasitic Diseases: Official Organ of the Indian Society for Parasitology*, v. 48, n. 3, p. 424–438, 2024.
- HONÓRIO, T. G. A. DE F. et al. Infecção por *Hepatozoon* sp. em canino doméstico: Relato de caso. *PubVet*, v. 11, n. 3, p. 272–275, 2017.
- JARQUÍN-DÍAZ, V. H. et al. First molecular evidence of *Hepatozoon canis* in domestic dogs and ticks in fragmented rainforest areas in Mexico. *Veterinary Parasitology (Amsterdam: Online)*, v. 6, p. 4–8, 2016.
- JITTAPALAPONG, S. et al. Detection of *Hepatozoon canis* in stray dogs and cats in Bangkok, Thailand. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 1081, n. 1, p. 479–488, 2006.
- JUWAID, S. et al. First evidence of tick-borne protozoan pathogens, *Babesia* sp. and *Hepatozoon canis*, in red foxes (*Vulpes vulpes*) in Serbia. *Acta Veterinaria Hungarica*, v. 67, n. 1, p. 70–80, 2019.
- KISTLER, W. M. et al. First report of *Angiostrongylus vasorum* and *Hepatozoon* from a red fox (*Vulpes vulpes*) from West Virginia, USA. *Veterinary Parasitology*, v. 200, n. 1–2, p. 216–220, 2014.
- KAUR, P. et al. Para-clinico-pathological observations of insidious incidence of canine hepatozoonosis from a mongrel dog: a case report. *Journal of Parasitic Diseases: Official Organ of the Indian Society for Parasitology*, v. 36, n. 1, p. 135–138, 2012.
- LASTA, C. S. et al. Infecção por *Hepatozoon canis* em canino doméstico na região Sul do Brasil confirmada por técnicas moleculares. *Ciência Rural*, v. 39, n. 7, p. 2135–2140, 2009.
- LOPES, M. G. et al. Occurrence of *Ehrlichia canis* and *Hepatozoon canis* and probable exposure to *Rickettsia amblyommatis* in dogs and cats in Natal, RN. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, v. 28, n. 1, p. 151–156, 2019.
- LIMA, P. A. et al. Aspectos anatomopatológicos em cães naturalmente infectados por *Hepatozoon canis*. *Pesquisa Veterinária Brasileira [Brazilian Journal of Veterinary Research]*, v. 37, n. 2, p. 145–149, 2017.
- LAUZI, S. et al. Molecular detection of *Anaplasma platys*, *Ehrlichia canis*, *Hepatozoon canis* and *Rickettsia monacensis* in dogs from Maio Island of Cape Verde archipelago. *Ticks and Tick-borne Diseases*, v. 7, n. 5, p. 964–969, 2016.
- MACHADO, M. A. B. et al. Hemoparasitos em caninos do município de Araguaína, Tocantins. *Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal*, v. 12, n. 4, p. 487–494, 2018.
- MIRANDA, Renata Lima de. Prevalência e caracterização molecular da espécie de *Hepatozoon* e parâmetros hematológicos e bioquímicos de cães (*Canis familiaris*) naturalmente infectados procedentes da microrregião de Uberlândia, MG. 2013. 75 f. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2013.

- MIRANDA, R. L. et al. Oocysts of *Hepatozoon canis* in *Rhipicephalus (Boophilus)* microplus collected from a naturally infected dog. *Veterinary Parasitology*, v. 177, n. 3–4, p. 392–396, 2011.
- MUNDIM, A. V. et al. Clinical and hematological signs associated with dogs naturally infected by *Hepatozoon* sp. and with other hematozoa: A retrospective study in Uberlândia, Minas Gerais, Brazil. *Veterinary Parasitology*, v. 153, n. 1–2, p. 3–8, 2008.
- O'DWYER, L. H.; MASSARD, C. L.; PEREIRA DE SOUZA, J. C. Hepatozoon canis infection associated with dog ticks of rural areas of Rio de Janeiro State, Brazil. *Veterinary Parasitology*, v. 94, n. 3, p. 143–150, 2001.
- OLIVEIRA, L. V. S. de. Prevalência, aspectos clínicos, hematológicos e bioquímicos de cães infectados por *Hepatozoon canis* na zona rural do município de Sousa-PB. 2019. 34 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Curso de Medicina Veterinária, IFPB, 2019.
- O'DWYER, L. H. Brazilian canine hepatozoonosis. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária [Brazilian Journal of Veterinary Parasitology]*, v. 20, n. 3, p. 181–193, 2011.
- O'DWYER, L. H. et al. Prevalence, hematology and serum biochemistry in stray dogs naturally infected by *Hepatozoon canis* in São Paulo. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v. 58, n. 4, p. 688–690, 2006.
- OLIVEIRA, L. V. S. DE et al. Hematological, clinical and epidemiological aspects of *Hepatozoon canis* infection by parasitological detection in dogs from the rural area of Sousa, Paraíba, Brazil. *Ciência Rural*, v. 51, n. 3, p. e20200233, 2021.
- PALUDO, G. R. et al. *Hepatozoon* spp.: report of some cases in dogs in Brasília, Brazil. *Veterinary Parasitology*, v. 118, n. 3–4, p. 243–248, 2003.
- PIRATAE, S. et al. Molecular detection of *Ehrlichia canis*, *Hepatozoon canis* and *Babesia canis vogeli* in stray dogs in Mahasarakham province, Thailand. *Annals of Parasitology*, v. 61, n. 3, 2015.
- PERLES, L. et al. *Hepatozoon* sp. gamonts as an accidental finding in synovial liquid from an injured maned wolf (*Chrysocyon brachyurus*) in southeastern Brazil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária [Brazilian Journal of Veterinary Parasitology]*, v. 28, n. 4, p. 779–785, 2019.
- PAŞA, S. et al. Description of dogs naturally infected with *Hepatozoon canis* in the Aegean region of Turkey. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, v. 33, n. 4, p. 289–295, 2009.
- PERES, P. C. O. et al. Aspectos hematológicos de cães infectados por *Hepatozoon* em Goiânia, Goiás. Centro Universitário de Goiânia e Universidade Estadual do Goiás; *Revista Concilium*, v. 22, n. 7, 2022.
- QAMAR, M. et al. Molecular detection and prevalence of *Hepatozoon canis* in dogs from Punjab (Pakistan) and hematological profile of infected dogs. *Vector Borne and Zoonotic Diseases (Larchmont, N.Y.)*, v. 17, n. 3, p. 179–184, 2017.
- REY-VALEIRÓN, C. et al. Determinación de *Hepatozoon canis* mediante PCR en caninos domésticos de la Vela de Coro, estado Falcón, Venezuela. *Revista Científica (Universidad del Zulia. Facultad de Ciencias Veterinarias. División de Investigación)*, v. XXII, n. 6, p. 524–529, 2012.
- RAMOS, C. A. DO N. et al. Molecular identification of *Hepatozoon canis* in dogs from Campo Grande, Mato Grosso do Sul, Brazil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária [Brazilian Journal of Veterinary Parasitology]*, v. 24, n. 2, p. 247–250, 2015.
- RAMOS, R. et al. Molecular survey and genetic characterization of tick-borne pathogens in dogs in metropolitan Recife (north-eastern Brazil). *Parasitology Research*, v. 107, n. 5, p. 1115–1120, 2010.

- RUBINI, A. S. et al. Molecular and parasitological survey of *Hepatozoon canis* (Apicomplexa: Hepatozoidae) in dogs from rural area of São Paulo state, Brazil. *Parasitology Research*, v. 102, n. 5, p. 895–899, 2008.
- RUBINI, A. S. et al. Acquisition and transmission of *Hepatozoon canis* (Apicomplexa: Hepatozoidae) by the tick *Amblyomma ovale* (Acari: Ixodidae). *Veterinary Parasitology*, v. 164, n. 2–4, p. 324–327, 2009.
- STARKEY, L. A. et al. Prevalence of vector-borne pathogens in dogs from Haiti. *Veterinary Parasitology*, v. 224, p. 7–12, 2016.
- SCHÄFER, I. et al. First evidence of vertical *Hepatozoon canis* transmission in dogs in Europe. *Parasites & Vectors*, v. 15, n. 1, 2022.
- SANTOS, M. A. B. et al. Screening of *Cercopithifilaria bainae* and *Hepatozoon canis* in ticks collected from dogs of Northeastern Brazil. *Acta Parasitologica*, v. 63, n. 3, p. 605–608, 2018.
- SANTOS, Lucileide Andrade. *Hepatozoonose canina em uma cadela com tumor venéreo transmissível no município de Nossa Senhora Da Glória – Sergipe*. 2023. 45 f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina Veterinária) - Universidade Federal de Sergipe, Nossa Senhora da Glória, 2023.
- SINGH, K. et al. Molecular Prevalence of *Hepatozoon canis* Infection in Dog Tick, *Rhipicephalus sanguineus*, from Punjab, India. *Journal of Animal Research*, v. 7, n. 2, p. 401–404, 2017.
- SILVA, M. R. L. DA et al. *Rangelia vitalii* and *Hepatozoon canis* coinfection in pampas fox *Lycalopex gymnocercus* from Santa Catarina State, Brazil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária [Brazilian Journal of Veterinary Parasitology]*, v. 27, n. 3, p. 377–383, 2018.
- THAKUR, N. et al. Therapeutic management of *Hepatozoon canis* induced acute hepatitis in a dog. *Journal of Entomology and Zoology Studies*, v. 6, n. 4, p. 1037–1039, 2018.
- THONGSAHUAN, S. et al. Hematological profile of blood parasitic infected dogs in Southern Thailand. *Veterinary World*, v. 13, n. 11, p. 2388–2394, 2020.
- VARGAS-HERNANDEZ, G. et al. Molecular characterization of *Hepatozoon canis* in dogs from Colombia. *Parasitology Research*, v. 110, n. 1, p. 489–492, 2012.
- SPOLIDORIO, M. G. et al. *Hepatozoon canis* infecting dogs in the State of Espírito Santo, southeastern Brazil. *Veterinary Parasitology*, v. 163, n. 4, p. 357–361, 2009.
- SPOLIDORIO, M. G. et al. Molecular detection of *Hepatozoon canis* and *Babesia canis vogeli* in domestic dogs from Cuiabá, Brazil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária [Brazilian Journal of Veterinary Parasitology]*, v. 20, n. 3, p. 253–255, 2011.
- SCHNEIDER, M. et al. *Hepatozoon* spp.: relato de caso no oeste do Paraná – Brasil. *Revista Científica de Medicina Veterinária*, v. 31, n. 1, p. 1-8, 2018.
- VOYVODA, H.; PASA, S.; UNER, A. Clinical *Hepatozoon canis* infection in a dog in Turkey. *The Journal of Small Animal Practice*, v. 45, n. 12, p. 613–617, 2004.
- XU, D. et al. Molecular detection of vector-borne agents in dogs from ten provinces of China. *Parasites & Vectors*, v. 8, n. 1, 2015.
- ZOAKTAFI, E. et al. Detection of *Hepatozoon* spp. in dogs in Shiraz, southern Iran and its effects on the hematological alterations. *Molecular Biology Research Communications*, v. 12, n. 2, 2023.