

HEPATOZOONOSE CANINA ASSOCIADA A QUIMIOTERAPIA PARA LINFOSSARCOMA DE STICKER EM SANTA CATARINA, BRASIL

(*Canine hepatozoonosis associated with chemotherapy for Sticker's Lymphosarcoma in Santa Catarina, Brazil*)

Adriane STRACK; Fernanda CONTE; Maria Eduarda Ronzani Pereira GÜSCHOW; Jean Carlo Olivo MENEGATT; Angela Patricia Medeiros VEIGA; Marcy Lancia PEREIRA*

Centro de Ciências Rurais da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Campus Curitibanos. Av. Advogado Sebastião Calomeno, 400, Curitibanos/SC.
CEP: 89.520-000. *E-mail: marcy.pereira@ufsc.br

RESUMO

A hepatozoonose canina, causada pelo protozoário *Hepatozoon* spp, é uma enfermidade que acomete carnívoros domésticos. O desenvolvimento da doença por vezes depende do estado imunológico do animal e pode se desenvolver, na maioria dos casos, na forma subclínica e crônica. O Linfossarcoma de Sticker, também conhecido como Tumor Venéreo Transmissível (TVT), é uma neoplasia de células redondas que acomete principalmente a membrana mucosa da genitália externa. Este trabalho teve por objetivo descrever o diagnóstico de Hepatozoonose em cão associado ao tratamento quimioterápico para TVT. Foi atendido na Clínica Veterinária Escola da UFSC um cão macho, idoso, SRD, não castrado. Na anamnese foi relatado aumento do volume na base da região peniana com presença de sangramento pelo orifício prepucial. À exposição da glândula do pênis, nada foi observado, mas, durante a palpação interna do prepúcio, foram notadas várias massas de aspecto polipoide que, por meio de citologia, evidenciaram TVT. O paciente iniciou quimioterapia com vincristina e, após a terceira sessão, iniciou com quadro clínico de emagrecimento, conjuntivite e blefarite. Ao hemograma, observou-se gamonte de *H. canis* em neutrófilo. O paciente foi tratado com doxiciclina e dipropionato de imidocarb associado à atropina e recuperou-se bem. O esfregaço sanguíneo foi uma ferramenta diagnóstica muito importante nesse caso, pois as formas de *H. canis* foram melhor observadas em decorrência do aumento da parasitemia causada pela imunossupressão do animal.

Palavras-Chave: Hepatozoonose, neoplasia, TVT, imunossupressão, cão.

ABSTRACT

Canine hepatozoonosis, caused by the *Hepatozoon* spp, is a disease that affects domestic carnivores. The development of the disease sometimes depends on the animal's immune status and it can develop, in most cases, in the subclinical and chronic form. Sticker's Lymphosarcoma, also known as Transmissible Venereal Tumor (TVT), is a round cell neoplasma that mainly affects the mucous membrane of the external genitalia. This study aimed to describe the diagnosis of Hepatozoonosis in a dog associated with chemotherapy treatment for TVT. A male dog, elderly, SRD, not neutered was seen at the Veterinary Clinic of UFSC. In the anamnesis, an increase in volume at the base of the penile with bleeding through the preputial orifice was reported. Upon exposure of the glans penis, nothing was observed, but during the internal palpation of the foreskin, several polypoid masses were noticed, which, through cytology, showed TVT. The patient started chemotherapy with vincristine and, after the third session, started having weight loss, conjunctivitis and blepharitis. At hemogram, a gamonte of *H. canis* was observed in neutrophils. The patient was treated with doxycycline and atropine-associated imidocarb dipropionate and recovered well. The blood smear was a very important diagnostic tool in this case, as the forms of *H. canis* were better observed due to the increase in parasitemia caused by the animal's immunosuppression.

Key words: Hepatozoonosis, neoplasia, TVT, immunosuppression, dog.

INTRODUÇÃO

O Linfossarcoma de Sticker ou Tumor Venéreo Transmissível (TVT), é uma neoplasia

de células redondas de origem mesenquimal, a qual acomete principalmente a membrana mucosa da genitália externa dos animais afetados, independente do sexo. A transmissão acontece pela implantação mecânica das células cancerígenas pela cópula, lambedura das áreas acometidas ou por contato direto com as lesões (STRAKOVA e MURCHISON, 2014). O diagnóstico definitivo se dá por meio da coleta de material, por aspiração em agulha fina ou *imprint* das lesões para exame citológico (FERREIRA *et al.*, 2017). Este é um recurso diagnóstico simples, rápido, seguro, eficaz e de baixo custo, com cerca de 95% de correlação com a histologia quando se consideram apenas neoplasmas de células redondas (AMARAL *et al.*, 2004).

Apesar da reconhecida eficácia da ação antineoplásica da vincristina e de seus homólogos, sua utilização crescente na oncologia veterinária tem colocado em evidência muitos dos seus efeitos adversos, como a depressão de sistema celular de renovação rápida, tal como acontece com o tecido sanguíneo. Assim, supressão significativa da medula óssea provocada pela vincristina é frequentemente observada (FERREIRA *et al.*, 2017).

A hepatozoonose canina, no Brasil, tende a ser uma doença silenciosa e subclínica, caracterizada por baixa parasitemia (O'DWYER, 2011). Entretanto, pode variar de subclínica a grave, com risco de vida em animais com altas taxas de parasitemia, geralmente em filhotes, idosos ou animais imunossuprimidos (ELIAS e HOMANS, 1988; BANETH e WEIGLER, 1997; LASTA, 2008). Alterações clínicas como perda de peso, palidez de mucosas, hipertermia, anorexia, diarreia e alterações de marcha podem ser observadas. Alterações hematológicas incluem anemia, trombocitopenia e leucocitose com neutrofilia (GONDIM *et al.*, 1998; LASTA, 2008).

A infecção por *Hepatozoon* em cães ocorre após a ingestão do carrapato *Rhipicephalus sanguineus* infectado com o protozoário durante o repasto sanguíneo em um animal parasitêmico (BANETH *et al.*, 2007). A prevalência da doença é maior em áreas rurais devido à maior exposição dos cães aos carrapatos e também pelo possível contato com animais silvestres, devido o livre acesso às matas (DE MIRANDA *et al.*, 2014; LABRUNA e PEREIRA, 2001). Na região sul do Brasil há poucos trabalhos e o primeiro caso de hepatozoonose canina foi descrito por Lasta *et al.* (2009), em Porto Alegre, Rio Grande do Sul. No Paraná, Schneider *et al.* (2018) relataram um caso de *Hepatozoon spp.* em canino na região oeste do estado. Na região serrana de Santa Catarina, *Hepatozoon canis* foi diagnosticado em graxaim-do-campo (*Lycalopex gymnocercus*) por Silva *et al.* (2018), mas não há casos relatados em cães domésticos.

Assim, este trabalho visa a relatar um caso de paciente canino com aparecimento de Hepatozoonose, desencadeado pela imunossupressão em decorrência da quimioterapia para Linfossarcoma de Sticker, também em localização incomum no pênis.

ATENDIMENTO AO PACIENTE

Foi atendido na Clínica Veterinária Escola da UFSC, situada em Curitibanos/SC, um cão, macho, idoso acima dos 10 anos de idade, SRD, não castrado, residente em zona rural da cidade. Na anamnese o tutor relatou sangramento do orifício prepucial por quase um mês. Havia laudo de citologia peniana anterior, feita por colega, com resultado inconclusivo. Ao exame

físico, observaram-se grande quantidade de carrapatos e sangramento peniano com edema na região do prepúcio cranial. Realizou-se exposição do pênis e, não havendo alterações, foi feita, então, sua palpação interna do pênis, buscando-se alterações na região da raiz peniana e prepucial, na qual se detectou um nódulo medindo em torno de 0,5 a 1cm, com aspecto polipoide. Como havia bastante sangue e coágulos provenientes da região interna do prepúcio, fez-se lavagem com 20mL de solução fisiológica morna de forma a preparar a região para realização de suabe para encaminhamento para citologia. Também, foi realizada venopunção para coleta de sangue, visando a realização de um hemograma completo.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A citologia realizada por meio de suabe evidenciou Tumor Venéreo Transmissível. Estudos sobre o TVT Canino foram realizados em Jaboticabal-SP, em que foi observada uma maior incidência em cães, entre 3 a 4 anos. Em Curitiba-PR, há relatos de ocorrências entre 2 a 7 anos e em Botucatu-SP, de 2 a 5 anos (DALECK e DE NARDI, 2016). Este paciente, entretanto, diferentemente dos dados de literatura, apresenta mais de 10 anos de idade.

O TVT canino, geralmente de aspecto friável, sanguinolento e forma de “couve-flor” (PEIXOTO *et al.*, 2016), comumente ocorre na genitália de machos e fêmeas e pode ser visto facilmente ao exame físico (OSTANDER *et al.*, 2016; TOLEDO e MOREIA, 2018), sendo relatado também em órgãos extragenitais como pele, olhos, seios nasais, mucosa oral, linfonodos e outros (PEIXOTO *et al.*, 2016). Interessante observar que: no presente relato, as células neoplásicas implantaram-se caudalmente na região da base peniana, especificamente, na transição da mucosa da glândula com a prepucial, e; pelo fato de haver edema de prepúcio cranial, não foi possível exposição completa do pênis, o que fez com que a neoformação somente fosse notada por palpação interna.

Após realização de hemograma inicial, que evidenciou achados compatíveis com leucograma de estresse e discreta anemia não regenerativa, a quimioterapia foi iniciada. O tratamento de escolha mais eficiente para o TVT é a quimioterapia citotóxica, com a utilização de vincristina (0,5 a 0,75mg/m²) por via intravenosa (IV), com intervalo entre as administrações de sete dias, totalizando quatro a oito sessões (DALECK e DE NARDI, 2016). Assim, foi feita a dose de 0,5mg/m² de superfície corpórea, semanalmente, em que 4 dias após cada sessão era realizado novo hemograma.

A vincristina, assim como a vimblastina, é um quimioterápico que age ligando-se à extremidade (+) de β -tubulina dos microtúbulos, inibindo assim a polimerização da tubulina e, desta forma, impede a extensão dos microtúbulos (FARO *et al.*, 2008; BARBIE e FRANK, 2009). O resultado é uma inibição da mitose, já que a divisão celular é interrompida na etapa de metáfase. Assim, apesar de sua eficácia no tratamento quimioterápico, há evidências de efeitos citostáticos indesejáveis não seletivos, sobretudo na medula óssea e células sanguíneas circulantes (FARO *et al.*, 2008). De acordo com FERREIRA *et al.* (2017), pode haver leucopenia por neutropenia e eosinopenia, além de trombocitopenia, relacionada ao aumento do consumo ou sequestro de plaquetas. Apesar de nenhuma destas alterações ter sido observada nos exames do paciente aqui relatado, é importante salientar que o intervalo entre os hemogramas foi de 7 dias, mesmo intervalo entre as sessões quimioterápicas, o que pode sugerir

que neutropenia não tenha sido identificada por já ter havido tempo hábil para sua correção, já que a neutropenia aguda reversível em cães pelo uso de fármacos quimioterápicos pode persistir por 24 a 48 horas (WEISER, 2015).

Quando o animal se apresentou para a 3ª sessão, havia perda de peso de cerca de 4%, em relação à semana anterior; além de enoftalmia no olho esquerdo e blefarite e secreção ocular serosa bilateral. A quimioterapia foi realizada da mesma forma e foi prescrito colírio à base de diclofenaco, 1 gota a cada 8 horas, por 5 dias, com melhora do quadro. Ao hemograma posterior a 3ª sessão de quimioterapia, evidenciou-se um gamonte de *Hepatozoon* spp., em neutrófilo (Fig. 01), além de neutrófilos tóxicos, confirmando o diagnóstico de Hepatozoonose.



Figura 01: Esfregaço sanguíneo evidenciando presença de gamonte de *Hepatozoon* spp. em neutrófilo (aumento de 400x). (Fonte: LACLIN/CVE/UFSC, 2019)

Apesar de normalmente subclínica, a infecção por *Hepatozoon* pode ser grave e com risco de vida em animais expostos a infecções concomitantes, ou em situações de imunossupressão, o que pode levar a uma reativação de esquizontes teciduais, com consequentes aumentos de parasitemia e manifestações clínicas (BANETH e WEIGLER, 1997). Os sinais clínicos observados após início da quimioterapia, como conjuntivite, blefarite e emagrecimento, podem ser atribuídos à Hepatozoonose Canina. Outros sinais sugestivos dessa doença seriam apatia, prostração, tremores musculares e dificuldade em manter-se em estação (AGUIAR *et al.*, 2004), não observados no paciente. Quanto à anamnese, o cão apresentava vários carrapatos e vivia em zona rural, o que corrobora o descrito pela literatura quanto à maior prevalência da doença em áreas rurais, pela presença de animais silvestres e acesso às matas (DE MIRANDA *et al.*, 2014; LABRUNA e PEREIRA, 2001).

O fato de só haver aparecimento de gamontes de *Hepatozoon* sp. após a 3ª sessão de quimioterapia indica que, provavelmente, a infecção era crônica ou subclínica, como ocorre na maioria dos casos e, para tal, o melhor teste a ser empregado é o de reação em cadeias de polimerase (PCR), que tem alta sensibilidade (HARVEY *et al.*, 2016). A infecção crônica pode não ser detectada por meio de esfregaço sanguíneo, devido a este método ser de baixa sensibilidade e indicado para pacientes com infecção aguda (BANETH *et al.*, 1998). Desta forma, para este paciente, possivelmente, nos exames hematológicos anteriores não houve detecção do patógeno pela baixa parasitemia. Sugere-se, assim, que a infecção tenha sido identificada em decorrência de imunossupressão causada pela quimioterapia.

Sabe-se que neutropenia aguda em cães causada por lesões reversíveis às células precursoras na medula óssea pode ocorrer em decorrência do uso de fármacos quimioterápicos e pode persistir por 24 a 48 horas (WEISER, 2015). Como para o paciente relatado o intervalo entre os hemogramas foi de 7 dias, mesmo tempo do intervalo entre as sessões quimioterápicas, pode-se sugerir que a neutropenia não tenha sido identificada por já ter havido tempo hábil para sua correção.

Como tratamento para a Hepatozoonose, foi prescrito doioxíciclina a 10mg/Kg SID por 28 dias associada a omeprazol a 0,7mg/Kg SID trinta minutos antes do antibiótico. Ainda, realizou-se aplicação prévia de atropina por via subcutânea (SC), na dose de 0,044mg/Kg, 15 minutos antes da aplicação, por via subcutânea, de dipropionato de imidocarbe a 5mg/kg, sendo repetidas essas duas últimas medicações após 14 dias. De acordo com Guendulain *et al.* (2017), o dipropionato de imidocarbe é a melhor opção terapêutica para diminuir a parasitemia, mas ineficiente para cura completa.

Após início da terapia, realizou-se novo hemograma em 7 dias e, nada havendo digno de nota, pode-se fazer a 4ª sessão de quimioterapia. Sete dias após, realizou-se novo exame de palpação peniana e suabe para citologia, em que não houve alterações perceptíveis. Não foram realizados novos exames hematológicos deste animal para acompanhamento da parasitemia.

CONCLUSÕES

O TVT, apesar de comumente afetar a genitália externa dos animais, neste caso, apresentou localização somente na base peniana, sendo possível identificar a neoformação apenas por meio de palpação interna do pênis. Ainda, a quimioterapia à base de sulfato de vincristina provavelmente causou imunossupressão no paciente, o que predispôs ao aparecimento dos sinais clínicos de Hepatozoonose canina pelo aumento da parasitemia.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, D.M.; RIBEIRO, M.G.; SILVA, W.B.; DIAS JR, J.G.; MEGID, J.; PAES, A.C. Hepatozoonose canina: achados clínico-epidemiológicos em três casos. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, v.56, n.3, p.411-3, 2004.
- AMARAL, A.S.; GASPAR, L.F.J.; SILVA, S.B.; ROCHA, N.S. Diagnóstico citológico do tumor venéreo transmissível na região de Botucatu, Brasil (estudo descritivo: 1994-2003). *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*, v.99, n.551, p.167-71, 2004.
- ARMSTRONG, A.W. Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia. 2ª ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.649-650, 2009.
- 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.; 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.

BARBIE, D.A.; FRANK, D.A. Farmacologia do Câncer: Síntese, Estabilidade e Manutenção do Genoma. In: GOLAN, D.E.; TASHJIAN, A.H.; ARMSTRONG, E.J.;

DALECK, C.R.; De NARDI, A.B. Oncologia em Cães e Gatos. 2ª ed., Rio de Janeiro: Roca, 2016. 766p.

DE MIRANDA, R.L.; O'DWYER, L.H.; DE CASTRO, J.R.; METZGER, B.; RUBINI, A.S.; MUNDIM, A.V.; EYAL, O.; TALMI-FRANK, D.; CURY, M.C.; BANETH, G. Prevalence and molecular characterization of *Hepatozoon canis* in dogs from urban and rural areas in Southeast Brazil. *Research in Veterinary Science*, v.97, n.2, p.325-328, 2014.

ELIAS, E.; HOMANS, P.A. *Hepatozoon canis* infection in dogs: clinical and haematological findings treatment. *Journal of Small Animal Practice*, v.29, n.1, p.55-62, 1988.

FARO, A.M.; DALECK, C.R.; SANTANA, Á.E.; NARDI, A.B.; MOTTA, F.R.; EURIDES, D. Avaliação hematológica em cães submetidos ao tratamento quimioterápico com sulfato de vincristina, prednisona e ciclofosfamida. Estudo experimental. *Ars Veterinaria*, v.24, n.1, p.1-8, 2008.

FERREIRA, M.A.Q.B.; TEIXEIRA, M.N.; CARVALHO, C.C.D.; PAIVA, B.H.A.; SILVA, V.C.L.; FUKAHORI, F.L.P.; REGO, M.S.A.; DIAS, M.B.M.C.; LIMA, E. R. Aspectos clínicos, hematológicos, bioquímicos e citopatológicos do tumor venéreo transmissível em cães tratados com sulfato de vincristina. *Medicina Veterinária (UFRPE)*, v.11, n.1, p.8-17, 2017.

GONDIM, L.F.; KOHAYAGAWA, A.; ALENCAR, N.X.; BIONDO, A.W.; TAKAHIRA, R.K.; FRANCO, S.R. Canine hepatozoonosis in Brazil: description of eight naturally occurring cases. *Veterinary Parasitology*, v.74, n.2-4, p.319-323, 1998.

GUENDULAIN, C.; GONZÁLEZ, G.; BABINI, S.; CAFFARATTI, M.; GONZÁLEZ, P.; BESSONE, A.; SOLER E.; TISSERA, M.C. Evaluación de la eficacia de algunos fármacos para el tratamiento de la hepatozoonosis canina. *Analecta Veterinaria*, v.37, n.1, p.2-9, 2017.

HARVEY, T.V.; GUEDES, P.E.B.; OLIVEIRA, T.N.A.; ASSUNÇÃO, M.S.; CARVALHO, F.S.; ALBUQUERQUE, G.R.; SILVA, F.L.; CARLOS, R.S.A. Canine hepatozoonosis in southeastern Bahia, Brazil. *Genetics and Molecular Research*, v.15, n.3, p.1-9, 2016.

LABRUNA, M.B.; PEREIRA, M.C. Carrapato em cães no Brasil. *Clínica Veterinária*, v.6, n.30, p.24-32, 2001.

LASTA, C.S. Hepatozoonose canina. 2008. 47p. (Monografia de Especialização), Curso de Medicina Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008.

LASTA, C.S.; SANTOS, A.P.D.; MELLO, F.P.D.S.; LACERDA, L.D.A.; MESSICK, J.B.; DÍAZ GONZÁLEZ, F.H. Infecção por *Hepatozoon canis* em canino doméstico na região Sul do Brasil confirmada por técnicas moleculares. *Ciência Rural*, v.39, n.7, p.2135-40, 2009.

O'DWYER, L.H. Brazilian canine hepatozoonosis. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, v.20, n.3, p.181-93, 2011.

OSTRANDER, E.A.; DAVIS, B.W.; OSTRANDER G.K. Transmissible Tumors: Breaking the Cancer Paradigm. *Trends in Genetics*, v.32, n.1, p.1-15, 2016.

PEIXOTO, P.V.; TEIXEIRA, R.S.; MASCARENHAS, M.B.; FRANÇA, T.N.; AZEVEDO, S.C.S.; REINACHER, N. COSTA, T.S.; RAMADINHA, R.R. Formas atípicas e aspectos clínico-epidemiológicos do tumor venéreo transmissível canino no Brasil. *Revista Brasileira de Medicina Veterinária*, v.38, n.2, p.101-107, 2016.

SCHNEIDER, M; GUIMARAES, R.T; MOREIRA, P.A.Z; CUNHA, O; SILVA, M.M. Hepatozoon spp: relato de caso no oeste do Paraná-Brasil. *Revista Científica de Medicina Veterinária*, v.15, n.31, p.1-8, 2018.

SILVA, M.R.L.D.; MATTOSO, C.R.S.; COSTA, A.; SAITO, M.E.; TCHAICKA, L.; O'DWYER, L.H. *Rangelia vitalii* and *Hepatozoon canis* coinfection in pampas fox *Lycalopex gymnocercus* from Santa Catarina State, Brazil. *Brazilian Journal of Veterinary Parasitology*, v.27, n.3, p.377-383, 2018.

STRAKOVA, A.; MURCHISON, E.P. The changing global distribution and prevalence of canine transmissible venereal tumour. *BMC Veterinary Research*, v.10, n.168, p.1-10, 2014.

TOLEDO, G.N.; MOREIA, P.R.R. Tumor venéreo transmissível canino. *Investigação*, v.17, n.3, p.33-39, 2018.

WEISER, G. Interpretação da resposta leucocitária na doença. In: THRALL, M.A.; WEISER, G.; ALLISON, R.W.; CAMPBELL, T.W. *Hematologia e Bioquímica Clínica Veterinária*. 2ª ed., Rio de Janeiro: ROCA LTDA, p.300-301, 2015.