

TRATAMENTO DA ERLIQUIOSE CANINA DE OCORRÊNCIA NATURAL COM DOXICICLINA, PRECEDIDA OU NÃO PELO DIPROPIONATO DE IMIDOCARB

TREATMENT OF NATURALLY OCCURRING CANINE EHRLICHIOSIS WITH DOXYCYCLINE, PRECEDED OR NOT BY IMIDOCARB DIPROPIONATE

**Marlos Gonçalves Sousa¹, Andrea Cristina Higa², Daniel Guimarães Gerardi²,
Mirela Tinucci-Costa³, Rosângela Zacarias Machado⁴**

Recebido em 11/03/2004; aprovado em: 25/05/2005

RESUMO

A erliquiose tem despontado como uma das mais importantes enfermidades infecciosas, devido ao aumento da sua prevalência entre os cães. Diversos tratamentos já foram propostos para a doença, sendo que a associação de imidocarb e doxiciclina é rotineiramente empregada, apresentando adequada resposta terapêutica. Entretanto, em alguns pacientes, o imidocarb não pode ser utilizado devido aos seus efeitos hepatotóxicos, representando um paradoxo para muitos clínicos. Com o objetivo de avaliar a resposta clínica da doxiciclina, precedida ou não do imidocarb, em casos de erliquiose canina, constituiu-se dois grupos de nove cães, sendo um deles tratado com doxiciclina e o outro com doxiciclina e imidocarb. Observou-se que ambos os tratamentos resultaram em melhora clínica. Assim, concluiu-se que neste estudo, a resposta terapêutica foi indiferente quanto ao uso ou não do imidocarb nos casos de erliquiose canina.

PALAVRAS-CHAVE: erliquiose, cão, doxiciclina, imidocarb, terapia.

SUMMARY

Canine ehrlichiosis has become one of most important infectious diseases, especially due to its increasingly prevalence amongst dogs. Many treatment protocols have been proposed, but the association of imidocarb and doxycycline is frequently used because it shows

an adequate therapeutic response. However, imidocarb can not be prescribed to some patients, which represents a paradox for many clinicians. The aim of this study was to evaluate the clinical response of doxycycline, preceded or not by imidocarb, for treating canine ehrlichiosis. Two groups of nine dogs were composed: the first was treated with doxycycline, whereas the second was treated with doxycycline and imidocarb. Results showed that both treatments were satisfactory, demonstrating that the clinical response did not depend on the use of imidocarb in the experiment.

KEY WORDS: ehrlichiosis, dog, doxycycline, imidocarb, therapy.

INTRODUÇÃO

A erliquiose canina é uma doença infecciosa, causada pelas bactérias cocóides gram-negativas pertencentes aos gêneros *Ehrlichia* sp. e *Anaplasma* sp. (MYLONAKIS et al., 2001; DAGNONE, 2002; COHN, 2003; DAGNONE et al., 2003). Trata-se de um parasito intracelular obrigatório, organizado em agrupamentos denominados mórulas (HIBLE et al., 1986; STILES, 2000). A transmissão da enfermidade ocorre pela picada do carrapato marrom do cão, *Rhipicephalus sanguineus*, que ao realizar o repasto sanguíneo, inocula secreções salivares contaminadas pelo parasito (TROY & FORRESTER, 1990). Também é possível que os cães com ehrlichiose estejam infectados concomitantemente por *Babesia* spp. e

¹ MV, MSc, Doutorando em Clínica Médica – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV) – Universidade Estadual Paulista (UNESP) – Campus de Jaboticabal – Via de Acesso Prof. Paulo Donato Castellane, S/N – Jaboticabal – SP – E-mail: marlos98@yahoo.com
(Autor para Correspondência)

² MV, MSc, Doutorandos em Clínica Médica – FCAV – UNESP – Campus de Jaboticabal

³ MV, MSc, PhD, Professora do Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária – FCAV – UNESP – Campus de Jaboticabal

⁴ MV, MSc, PhD, Professora do Departamento de Patologia Veterinária – FCAV – UNESP – Campus de Jaboticabal

Hepatozoon spp., uma vez que este mesmo carrapato poder transmitir tais organismos (VAN HEERDEN et al., 1983; GOSSETT et al., 1985)

Dentre os sinais clínicos da enfermidade destacam-se, na fase aguda, febre, anorexia, apatia, linfadenopatia e alterações oculares (KUEHN & GAUNT, 1985; ENG & GILLES, 1989) e na fase crônica, perda de peso, palidez de mucosas, tendência a hemorragias (WADDLE & LITTMAN, 1988). As alterações laboratoriais freqüentemente envolvidas incluem trombocitopenia, anemia arregenerativa, hiperglobulinemia, dentre outras (ANDEREG & PASSOS, 1999; TARELLO, 2003).

Diversos tratamentos são descritos para erliquiose canina (HARRUS et al., 1997), sendo as tetraciclina as que apresentam os melhores resultados (AMYX et al., 1971). Cita-se também o uso do cloranfenicol (MADIGAN, 1987) e da enrofloxacin (KONTOS & ATHANASIOU, 1998). O uso do dipropionato de imidocarb é eficaz no tratamento desta enfermidade (ADEYANJU & ALIU, 1982; BARR, 1997), sendo bastante difundido entre os clínicos, assim como sua associação com as tetraciclina (SAINZ et al., 2000; MYLONAKIS et al., 2001; TARELLO, 2003).

Dentre as tetraciclina, a doxiciclina, um derivado semi-sintético, é o fármaco de escolha para o tratamento da erliquiose canina (BARR, 1997; HARRUS et al., 1998), pois alcança uma elevada concentração sanguínea e tecidual, penetrando rapidamente na maioria das células (TROY & FORRESTER, 1990). Além disso, quando utilizada por via oral, a doxiciclina resulta em menor taxa de recidiva comparativamente às outras tetraciclina (CODNER & FARRIS-SMITH, 1986).

O imidocarb, por sua vez, é uma carbanilida, cuja ação baseia-se na alteração morfológica e funcional do núcleo e do citoplasma do parasito (ANDRADE & SANTARÉM, 2002). Seu emprego no tratamento desta enfermidade é recomendado por alguns autores (ADEYANJU & ALIU, 1982; BARR, 1997; TROY & FORRESTER, 1990) e é desaconselhado por outros (ANDRADE & SANTARÉM, 2002). Os resíduos metabólicos deste fármaco são depositados no fígado e rim por período longo, o que pode resultar em necrose nesses

órgãos. Além disso, eventualmente também podem ocorrer efeitos colinérgicos indesejáveis (ANDRADE & SANTARÉM, 2002). Adicionalmente, alguns autores contra-indicam o uso do imidocarb nessa enfermidade, por acreditarem que seu uso não resulta em cura clínica (VAN HEERDEN & VAN HEERDER, 1981), opostamente ao que é amplamente preconizado na literatura. Entretanto, para outros autores, a resposta terapêutica após o uso do imidocarb não difere daquela apresentada após o uso da doxiciclina, ou mesmo daquela apresentada após o uso de ambos os fármacos em associação (PRICE & DOLAN, 1980; MATTHEWMAN et al., 1994; SAINZ et al., 2000; SANCHEZ-CARMONA, 2001).

Uma vez que o imidocarb e a doxiciclina, em associação ou isoladamente, são considerados a melhor estratégia terapêutica para esta enfermidade (MYLONAKIS et al., 2001), objetivou-se com este trabalho avaliar a resposta terapêutica de cães com erliquiose de ocorrência natural, quando tratados exclusivamente com a doxiciclina, e quando esta é precedida por dipropionato de imidocarb.

MATERIAL E MÉTODOS

Para a avaliação de dois protocolos de tratamento para erliquiose canina de ocorrência natural, foram constituídos dois grupos experimentais, de cães selecionados da casuística do Hospital Veterinário Governador Laudo Natel, da Universidade Estadual Paulista-UNESP, Campus de Jaboticabal, no período de Agosto a Dezembro de 2001.

A seleção dos animais do estudo baseou-se na presença de sinais clínicos freqüentemente verificados em cães com erliquiose, como apatia, hiporexia, epistaxe, fraqueza, hematoquesia, melena, uveíte, febre, secreção ocular, apresentados em conjunto ou isolados, além de presença de carrapatos e do achado hematológico de trombocitopenia. Adicionalmente, todos foram testados sorologicamente, através de teste imunológico dot-blot ELISA (Immunocomb® - Biogal Laboratories – Israel). Além disso, todos os animais apresentaram-se negativos à pesquisa de formas compatíveis com *Babesia* sp. e *Ehlichia* sp. no esfregaço de sangue periférico. Em quatro cães do

grupo G1 e em 5 cães do grupo G2, também foi feita dosagem de alanina amino-transferase, fosfatase alcalina e creatinina séricas antes do início do experimento.

Foram constituídos dois grupos experimentais, contendo nove animais cada. Em G1, foram incluídos animais com idades entre 10 meses e sete anos, pesando entre 13,6 a 50,0 kg, sendo cinco machos. Em G2, foram incluídos animais com idades entre nove meses a 18 anos e pesos de 8,0 a 44,3 kg, sendo seis machos. Em ambos os grupos foram incluídos animais de diferentes raças, assim como mestiços. Os animais foram aleatoriamente alocados em cada grupo. Os animais de G1 foram tratados com doxiciclina, fornecida na dose de 5 mg/kg, por via oral, a cada 12 horas, por 21 dias. Os animais de G2 receberam doxiciclina na dose de 5 mg/kg, por via oral, a cada 12 horas, por 21 dias, além de dipropionato de imidocarb, em dose única de 5 mg/kg, por via sub-cutânea.

Antes da aplicação do dipropionato de imidocarb, todos os animais incluídos em G2 receberam sulfato de atropina, na dose de 0,044 mg/kg, também por via subcutânea, visando abolir ou minimizar possíveis efeitos colaterais colinérgicos da droga.

Após o período de 21 dias, todos os animais tiveram o quadro hematológico reavaliado, a fim de se observar variação nos valores de eritrócitos, leucócitos e trombócitos.

os grupos, para determinar se as diferenças ocorriam entre G1 e G2.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A dosagem de alanina amino-transferase, fosfatase alcalina e creatinina séricas realizada antes do início do experimento em quatro cães do grupo G1 e em cinco cães do grupo G2 mostrou que tais parâmetros bioquímicos encontravam-se dentro da faixa de normalidade para a espécie canina.

Após os 21 dias de tratamento, todos os animais de G1, tratados exclusivamente com doxiciclina, apresentaram melhora clínica, fato este que corrobora Barr (1997) e Harrus et al. (1998), que indicam tal fármaco como a tetraciclina de escolha para o tratamento da erliquiose canina. De forma similar, os animais de G2, que foram tratados com a doxiciclina, precedida do dipropionato de imidocarb, também apresentaram excelente melhora clínica, confirmando achados de Price & Dolan (1980) e Sanchez-Carmona (2001). Por outro lado, em estudo realizado por Van Heerden & Van Heerden (1981), a utilização do imidocarb isoladamente resultou em ineficácia do tratamento.

Verificou-se melhora dos parâmetros hematológicos analisados em todos os animais, com destaque especial para o número de trombócitos (Tabela 1), confirmando os achados anteriores de Sainz et al. (2000).

Tabela 1- Médias e desvios padrão dos eritrócitos ($\times 10^6$ células/ μ L), leucócitos ($\times 10^3$ células/ μ L) e plaquetas ($\times 10^3$ / μ L), antes e depois dos tratamentos empregados nos grupos tratados com doxiciclina (G1) e doxiciclina e imidocarb (G2).

Grupos	<i>Eritrócitos</i>	<i>Eritrócitos</i>	<i>Leucócitos</i>	<i>Leucócitos</i>	<i>Trombócitos</i>	<i>Trombócitos</i>
	<i>Antes</i>	<i>Depois</i>	<i>Antes</i>	<i>Depois</i>	<i>Antes</i>	<i>Depois</i>
G1	5,511 \pm 1,462	5,717 \pm 0,710	8,029 \pm 1,819	9,586 \pm 2,308	55,857 \pm 20,522	253,140 \pm 62,574
G2	4,753 \pm 1,578	5,248 \pm 1,512	10,100 \pm 6,165	13,100 \pm 3,884	43,250 \pm 28,903	246,880 \pm 59,266

Cada um destes parâmetros foi submetido à análise estatística pelo teste de T, para determinar se houve diferença significativa quando se compara o valor pré e pós-tratamento de cada parâmetro individualmente. Adicionalmente, também se procedeu a mesma análise estatística comparando-se os valores individuais pós-tratamento entre ambos

Os dados foram submetidos a análise estatística pelo teste T, e observou-se significativa ($P < 0,0001$) somente a variação da médias dos valores pré e pós-tratamento dos trombócitos, tanto em G1 quanto em G2. Tal variação é condizente com estudo de Matthewman et al. (1994) e Sainz et al. (2000), que observaram um incremento na contagem dos

trombócitos após tratamentos similares. Ao se comparar os resultados pós-tratamento deste parâmetro entre os grupos, observou-se que as médias não diferiram entre si ($P=0,8303$). Sendo assim, a adequada resposta terapêutica, com aumento significativo da contagem de trombócitos, ocorreu independente do tratamento empregado nos grupos G1 e G2, similarmente ao verificado por Sainz et al. (2000).

Assim, em cães onde a administração deste fármaco torna-se inadequada, como em hepatopatas, a terapia desta enfermidade poderá ser conduzida exclusivamente com a doxiciclina, uma vez que os resultados são similares àqueles observados quando o imidocarb é utilizado conjuntamente. Por outro lado, vale ressaltar que dada a possibilidade de transmissão de outras hemoparasitoses, como a babesiose canina, poder ser feita pelo repasto sanguíneo do mesmo vetor, é importante excluir esta e outras enfermidades, uma vez que a não utilização do imidocarb em tais situações, poderia comprometer a eficácia do tratamento empregado.

CONCLUSÕES

De acordo com os resultados, é possível inferir que a melhora dos animais incluídos neste estudo ocorreu independentemente do tratamento empregado, tornando-se desnecessário utilizar doxiciclina e imidocarb em conjunto para o tratamento da erliquiose canina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADEYANJU, B.J.; ALIU, Y.O. Chemotherapy of canine ehrlichiosis and babesiosis with imidocarb dipropionate. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.18, p.827-830, 1982.

AMYX, H.L. et al. Therapeutic and prophylactic value of tetracycline in dogs infected with the agent of tropical canine pancytopenia. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.159, n.11, p.1428-1432, 1971.

ANDEREG, P.I.; PASSOS, L. M. F. Erliquiose canina – revisão. **Clínica Veterinária**, v.4, n.18, p. 31-38, 1999.

ANDRADE, S.F.; SANTARÉM, V.A..

Endoparasitocidas e ectoparasitocidas. In: ANDRADE, S.F. **Manual de terapêutica veterinária**. 2.ed.: Roca: São Paulo, 2002, cap.18, p.437-476.

BARR, S.C. Ehrlichiosis. In: TILLEY, L.P.; SMITH JR.; F.W.K. **The 5 minute veterinary consult**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997, p.538-539.

CODNER, E.C.; FARRIS-SMITH, L.L. Characterization of the subclinical phase of ehrlichiosis in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.189, p.47-50, 1986

COHN, L.A. Ehrlichiosis and related infections. **The Veterinary Clinics Small Animal Practice**, v.33, p.863-884, 2003.

DAGNONE, A.S. **Soroepidemiologia e avaliação citológica e molecular da infecção por Ehrlichia sp. em cães de uma população hospitalar**. Londrina, 2002. 114p. Dissertação (Mestrado em Sanidade Animal) – Curso de Pós-graduação em Ciência Animal, Universidade Estadual de Londrina, 2002.

DAGNONE, A.S. et al. Ehrlichiosis in anemic, thrombocytopenic, or tick-infested dogs from a hospital population in South Brazil. **Veterinary Parasitology**, v.117, p.285-290, 2003.

ENG, T.R.; GILLES, R. Zoonosis update: ehrlichiosis. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.194, n.4, p.497-500, 1989.

GOSSET, K.A.; GAUNT, S.D.; AJA, D.S. Hepatozoonosis and ehrlichiosis in a dog. **Journal of American Animal Hospital Association**, v.21, p.265-267, 1985.

HARRUS, S.; BARK, H.; WANER, T. Canine monocytic ehrlichiosis: an update. **Compendium of Continuing Education Practice Veterinary**, v.19, n.4, p.431-444, 1997.

HARRUS, S. et al. Therapeutic effect of doxycycline in experimental subclinical canine monocytic ehrlichiosis: evaluation of a 6-week course. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 36, n. 7, p. 2140-2142, 1998.

HIBLE, S.C.; HOSKINS, J.D.; GREENE, C.E. Rickettsial infections in dogs. Part II. Ehrlichiosis and infectious cyclic thrombocytopenia. **Compendium of Continuing Education in Practice Veterinary**, v.8, n.2. p.106-115, 1986.

KONTOS, V.I.; ATHANASIOU, L.V. Use of enrofloxacin in the treatment of acute canine

- ehrlichiosis. **Canine Practice**, v.23, n.3, p.10-14, 1998.
- KUEHN, N.F.; GAUNT, S.D. Clinical and hematologic findings in canine ehrlichiosis. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 186, n. 4, p.355-358, 1985.
- MADIGAN, J.E. Questions diagnosis of ehrlichiosis (letter). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v.190, p.244-245, 1987.
- MATTHEWMAN, L.A. et al. Further evidence for the efficacy of imidocarb in the treatment of Ehrlichia canis infection. **Journal of South African Veterinary Association**, v.65, n.3, p.104-107, 1994.
- MYLONAKIS, M.E.; BILLINIS, C.; KOUTINAS, A.F. An update on canine ehrlichiosis. **Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society**, v.52, n.3, p.176-186, 2001.
- PRICE J.E.; DOLAN, T.T. A comparison of the efficacy of imidocarb dipropionate and tetracycline hydrochloride in the treatment of canine ehrlichiosis. **Veterinary Record**, v.107, n.12, p.275-277, 1980.
- SAINZ, A. et al. Prospective comparative study of 3 treatment protocols using doxycycline or imidocarb dipropionate in dogs with naturally occurring ehrlichiosis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.14, n.2, p.134-139, 2000.
- SANCHEZ-CARMONA, A. Tratamiento de la ehrlichiosis. **Canis et Felis**, n.51, p.57-63, 2001.
- STILES, J. Canine rickettsial infections. **Veterinary Clinics of North America**, v.30, n.5, p. 1135-1149, 2000.
- TARELLO, W. Canine granulocytic ehrlichiosis. **Acta Veterinaria Hungarica**, v.51, n.1, p.73-90, 2003.
- TROY, G.C.; FORRESTER, S.D. Canine ehrlichiosis. In: GREENE, C.E. **Infectious diseases of the dog and cat**. Philadelphia: Saunders, 1990, p.404-414.
- VAN HEERDEN, J.; VAN HEERDEN, A. Attempted treatment of canine ehrlichiosis with imidocarb dipropionate. **Journal of South African Veterinary Association**, v.52, n.3, p.173-175, 1981.
- VAN HEERDEN, J.; REYERS, F.; STEWART, C.G. Treatment and thrombocyte leves in experimentally induced canine ehrlichiosis and canine babesiosis. **Onderstepoort Journal of Veterinary Research**, v.50, p.267-270, 1983.
- WADDLE, T.R.; LITTMAN, M.P. A restrospective study of 27 cases of naturally occurring ehrlichiosis. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.24, p.615-620, 1988.