

Babesiose encefálica em cães: aspectos clínicos, epidemiológicos e patológicos

Encephalic Babesiosis in Dogs: Clinical, Epidemiological and Pathological Aspects

Jefferson da Silva Ferreira¹, Francisco Sávio de Moura Martis², Maria Talita Soares Frade³,
Rosileide dos Santos Carneiro⁴, Almir Pereira de Souza¹ & Antônio Flávio Medeiros Dantas¹

ABSTRACT

Background: Babesiosis is a hemolytic disease caused by protozoa of the genus *Babesia* spp. responsible for causing anemia, fever and splenomegaly in several animal species. The cerebral involvement of babesiosis in dogs manifests itself in a hyperacute manner with neurological disorders such as motor incoordination, nystagmus, anisocoria and convulsions. In Brazil there still are no studies which describe the pathological aspects of cerebral babesiosis in dogs together with information relating to its clinical aspects and epidemiology. Therefore, this work had as an objective to describe seven cases of canine cerebral babesiosis, emphasizing its epidemiological, clinical and pathological aspects.

Materials, Methods & Results: All the records of the necropsies performed in dogs at Animal Pathology Laboratory (LPA/HV) of the Federal University of Campina Grande (UFCG), Patos Campus, Paraíba, Northeast of Brazil were identified. In The period from January 2003 to December 2017. Later, were selected all the cases of cerebral babesiosis. Were included in the study the cases in which was possible to detect structures that were morphologically compatible with *Babesia* spp. trophozoites, intra-erythrocyte in vessels, associated to the presence of lesions in the CNS. For the microscopical description all the histological slides of the cases were revised, in addition to new slides were made with the fragments stored in parafin blocks or with the material fixed in a 10% formalin solution. The clinical course of the animals studied was hyperacute. In 4 cases, there was sudden death within 24 h, from the appearance of the first symptoms and case 7 presented an evolution of approximately 12 h. The main clinical symptoms described were vocalization, anorexia/hyporexia, jaundice and decubitus. Additionally, the most consistent macroscopical findings observed during the necropsy were a diffuse orange-coloured liver and splenomegaly. The most consistent alterations in the canine cerebral babesiosis were hypertrophy of the endothelial cells, monocytic leukostasis, non-suppurative meningitis, in addition to congestion, thrombosis, hemorrhage, vasculitis and perivascular cuffs.

Discussion: In all the dogs of the present study, it was possible the detection of structures morphologically compatible with *Babesia* spp. trophozoites, as well as structural alterations and layout of the parasited erythrocytes, and the reduction of the eosinophilia, swelling and formation of clusters in contact with the endothelium. The high parasite load in the sections of the brain was not a very precise criterium to explain the death of the animals, since only 1 case presented high concentrations of parasited erythrocytes. The other cases with discreet and moderate parasitic infestation were fatal probably due to the antigens liberated by the agent which culminate in systemic responses, suggesting a high pathogenicity of the hemoparasite. It's necessary to include hyperacute diseases in the differential diagnosis, mainly in puppies, as infectious canine hepatitis, however jaundice in these cases is rarely observed, additionally, at necropsy, there is a predominance of petechiae and ecchymosis in the mucous membranes of the intestine and stomach. More extensive hemorrhage is observed in the subcutaneous tissue, kidneys, lungs, heart, and histopathological visualization of liver necrosis with intranuclear basophilic or amphophilic body inclusions in hepatocytes, Kupffer cells or endothelial cells. Furthermore, distemper and leptospirosis should also be considered in the differential diagnosis. It is concluded that the encephalic babesiosis is a hyperacute disease and an important cause of sudden death in puppies.

Keywords: icterus, meningitis, leukostasis, hyperacute death.

Descritores: ictericia, meningite, leucocitoestase, morte hiperaguda.

DOI: 10.22456/1679-9216.100276

Received: 4 February 2020

Accepted: 3 May 2020

Published: 20 May 2020

¹Programa de Pós-Graduação em Ciência e Saúde Animal & ⁴Clínica Médica de Pequenos Animais, Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Patos, PB, Brazil. ²Faculdade Terra Nordeste (FATENE), Fortaleza, CE, Brazil. ³Centro de Ciências Agrárias e da Biodiversidade (CCAB) da Universidade Federal do Cariri (UFCA), Crato, CE. CORRESPONDENCE: J.S. FERREIRA [jeffersonpatovet@gmail.com]. Laboratório de Patologia Animal, Universidade Federal de Campina Grande (UFCG). Av. Universitária s/n. CEP 58708-110, Patos, PB, Brazil

INTRODUÇÃO

Babesiose é uma doença hemolítica causada por protozoários do gênero *Babesia* spp. responsáveis por causar anemia, febre e esplenomegalia em várias espécies animais [5,21].

Nos animais foi descrita pela primeira vez na espécie bovina em 1888, cujo os sinais clínicos mais prevalentes foram febre e hematúria [3]. O primeiro registro em cães ocorreu alguns anos depois, em 1896, na África, por meio da visualização de estruturas intraeritrocitárias morfológicamente compatíveis, associadas à sinais clínicos de doença hemolítica [1].

A forma neurológica da babesiose, já foi descrita em bovinos [20] e cães, sendo considerada uma forma atípica da doença [2,19], ocorrendo na minoria dos casos [19]. O primeiro relato da babesiose encefálica em cães ocorreu em 1905, na França cujo o animal apresentava sintomatologia neurológica aguda com evolução fatal [18], porém sem a compreensão dos mecanismos relacionados à formação das lesões. Atualmente, acredita-se que os eventos relacionados a sua patogenia estão associados a vasculite e hipóxia [2].

Os dados na literatura de cães com babesiose e envolvimento encefálico concomitante são escassos e além disso, sem evidência histopatológica dos casos *post mortem* [2,7]. Há na literatura internacional um trabalho que descreve com detalhes aspectos patológicos de 2 cães com a forma neurológica da doença [4], entretanto, no Brasil ainda não há trabalhos que descrevam aspectos patológicos da babesiose encefálica canina, juntamente com dados clínicos e epidemiológicos.

Portanto, esse trabalho tem como objetivo descrever sete casos de babesiose canina com envolvimento encefálico, enfatizando seus aspectos epidemiológicos, clínicos e patológicos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Foram identificadas todas as fichas de necropsias realizadas em cães no Laboratório de Patologia Animal do Hospital Veterinário da Universidade Federal de Campina Grande (LPA/HV/UFCG), Campus de Patos, Paraíba, Nordeste do Brasil. No período de janeiro de 2003 a dezembro de 2017. Posteriormente, foram selecionados todos os casos de babesiose encefálica.

Foram avaliados os dados clínicos e de necropsias e foram obtidos dados referentes ao sexo, raça,

idade, sinais clínicos e os achados anatomopatológicos, respectivamente. Também foram resgatados os registros fotográficos dos achados macroscópicos, bem como dos esfregaços citológicos do sistema nervoso central (SNC), obtidos durante a necropsia.

Foram incluídos no estudo os casos em que foi possível detectar estruturas morfológicamente compatíveis com trofozoítos de *Babesia* spp. intraeritrocitários em vasos, associados a presença de lesões no SNC. Em seguida, cada caso foi enumerado em ordem cronológica de acordo como eles foram encontrados nos registros de necropsia.

Para descrição microscópica foram revisadas todas as lâminas histológicas dos casos, além de confeccionadas novas lâminas de fragmentos arquivados em blocos de parafina ou de material armazenado em solução formalina 10%.

Para completa avaliação macroscópica do encéfalo, foram realizadas após a fixação, treze cortes seriados transversais de aproximadamente 1,0 cm para permitir a separação do córtex frontal, parietal, temporal e occipital; núcleos da base; tálamo, hipocampo, colículos rostral e caudal; quarto ventrículo, óbex, ponte e cerebelo. Todas as secções foram processadas rotineiramente e coradas por Hematoxilina e Eosina (HE).

RESULTADOS

Dos 1920 cães necropsiados durante o período de estudo, 7 (0,36%) animais apresentavam babesiose com envolvimento neurológico concomitante. Todos os animais acometidos eram filhotes, com idade variando de 2 a 5 meses. Dos sete cães, três eram fêmeas e quatro eram machos.

O curso clínico dos animais estudados foi hipergálico. Os casos 2, 3, 4 e 6 apresentaram morte súbita dentro de 24 h, desde o surgimento dos primeiros sinais clínicos e o caso 7 apresentou evolução de aproximadamente 12 h. Dos dois animais restantes, no caso 1 não foi possível resgatar os dados clínicos. Os casos 3 e 5 haviam sinais neurológicos mais evidentes que foram midríase e mioclonia, respectivamente. Importante destacar que o caso 5 apresentava concomitantemente cinomose, além de histórico de atropelamento 8 de dias antes da morte, impossibilitando estabelecer o real curso clínico da babesiose.

Os principais sinais clínicos descritos foram vocalização (3/7), anorexia/hiporexia (3/7), icterícia

(3/7) [Figura 1A] e decúbito (3/7). No caso 3, ainda foi observado dispneia, hipotermia e aumento esplênico, detectável à palpação.

Dentre os achados macroscópicos do encéfalo, só foi possível obter de apenas 3 animais, sendo 2 deles apresentando palidez difusa (Figura 1F) e 1 com ingurgitamento das leptomeninges.

Adicionalmente, os achados macroscópicos mais consistentes observados durante a necropsia foram fígado difusamente alaranjado (5/7) [Figura 1C] e esplenomegalia (4/7) [Figura 1B]. As informações macroscópicas referente ao baço dos outros 3 animais restantes não foram possíveis de obtê-las, impossibilitando a confirmação da esplenomegalia.

Nos casos 1 e 6, os rins apresentavam-se difusamente vermelho enegrecidos na região cortical e distensão da bexiga por urina de mesma cor (Figura 1D). No caso 4, os rins apresentam-se difusamente acastanhados (Figura 1E).



Figura 1. Babesiose em cães. A- Cavidade oral amarelada em região palatina (icterícia). B- Verifica-se acentuada esplenomegalia. C- Fígado difusamente alaranjado. D- Trato urinário exibindo rins difusamente enegrecidos e bexiga distendida por urina escurecida. E- Rins difusamente acastanhados. F- Encéfalo difusamente pálido.

Foi possível resgatar fotografias de esfregaços do sistema nervoso central obtidos durante a necropsia de apenas 2 casos. Em ambos, os agentes eram localizados predominantemente intraeritrocitários e ocasionalmente em fundo de lâmina. O trofozoítos apresentavam-se aos pares (de 1 a 4) ou em processo de divisão com morfologia variando

de arredondada a ovalada, intensamente basofílica, medindo de 1,0 a 2,0 μm , além de núcleos distintos, variando de enegrecidos a fortemente eosinofílicos (Figura 2A e 2B).

Na análise histopatológica de todos os animais pertencentes ao estudo, nos vasos de pequeno e médio calibre do SNC, as hemácias parasitadas apresentavam tumefação, diminuição da afinidade tintorial pela eosina e maior tendência a formar agregados em contato com o endotélio. As estruturas observadas, morfologicamente compatíveis com trofozoítos eram circulares ou ovaladas, com tendência a basofilia, formando de 1 a 4 pares (Figura 2D). O grau de infestação parasitária visualizada no encéfalo variou de discreta (caso 5), moderada (casos 1, 2, 4, 6 e 7) e acentuada (caso 2).

As alterações mais consistentes na babesiose encefálica canina foram hipertrofia das células endoteliais (7/7), leucocitoestase monocítica (6/7) [Figura 2E], meningite não supurativa (5/7) (Figura 2C), além de congestão (3/7), trombose (3/7) [Figura 2F], hemorragia (2/7), vasculite (2/7), e manguitos perivascularares (1/7).

A hipertrofia das células endoteliais foi vista nos vasos do encéfalo de todos os animais estudados. As secções do cerebelo exibiram maior predomínio neste achado (5/7), seguido dos núcleos da base (4/7), córtex parietal (4/7), tálamo (4/7) e hipocampo (4/7).

Em seis casos havia leucocitoestase com exceção do caso 1, pois do mesmo só havia a secção do cerebelo. As regiões que mais apresentavam essa alteração foram o córtex parietal (6/7). No córtex temporal, occipital, núcleos da base, hipocampo, tálamo e óbex, a leucocitoestase foi frequente, sendo vista em cinco animais, caracterizada por predomínio de monócitos na luz dos vasos.

A meningite não supurativa foi observada em 5 animais (casos 1, 2, 3, 4 e 6), variando de discreta a acentuada, vista com maior frequência no cerebelo. O córtex parietal foi acometido em 4 casos. Essa meningite era caracterizada por infiltrado inflamatório linfohistioplasmocitário com variação no predomínio celular. Os vasos dessa região haviam maior concentração de hemácias parasitadas, formando aglomerados que se depositavam no endotélio. Importante destacar que tanto a meningite quanto a leucocitoestase foram observados com maior frequência nos vasos onde havia grande número de hemácias parasitadas.

Em três casos foram observados a formação de microtrombos em hipocampo (caso 7), córtex temporal (caso 4) e núcleos da base (caso 2). Esses trombos ocluíam parcialmente ou totalmente vasos de pequeno calibre (Figura 2F).

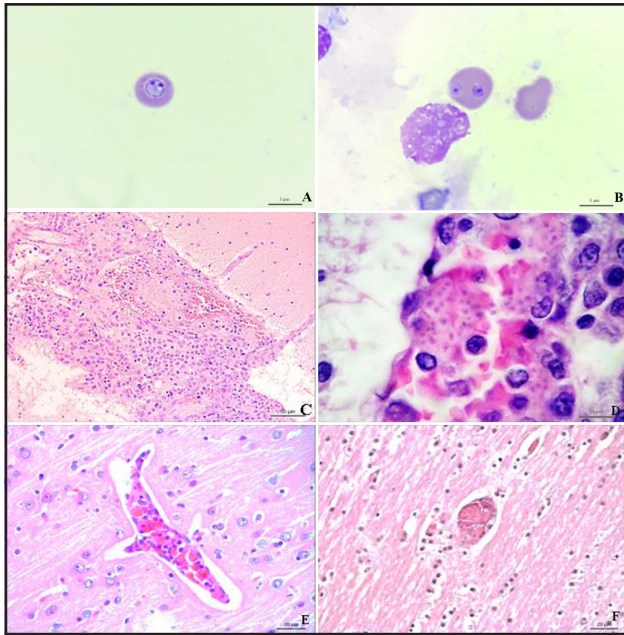


Figura 2. Babesiose cerebral em cães. A- Esfregaço do encéfalo obtido durante o exame necroscópico mostrando trofozoítos intraeritrocitários em processo de divisão binária. (Diff Quick-Panótico®. Obj. 100x). [Barra = 5 µm]. B- Esfregaço do encéfalo obtido durante o exame necroscópico mostrando 1 par de trofozoítos intraeritrocitários (Diff Quick-Panótico® Obj. 100x). [Barra = 5 µm]. C- Observa-se espessamento acentuado das leptomeninges por infiltrado mononuclear. (HE. Obj. 20x). [Barra = 20 µm]. D- Vasos das leptomeninges com acentuada quantidade de hemácias parasitadas tumefeitas e com diminuição da eosinofilia, formando agregados aderidos ao endotélio, associados a leucocitose monocítica. HE. Obj. 100x. E- Vaso com leucocitose monocítica (HE. Obj. 40x). [Barra = 20 µm]. F- Presença de vaso de pequeno calibre ocluído por microtrombo. (HE. Obj. 40x). [Barra = 20 µm].

A vasculite foi também outra alteração vista também em 2 casos, porém de forma discreta, caracterizada por espessamento da parede vascular por infiltrado linfocítico e raros neutrófilos degenerados. No caso 4, essa alteração foi observada nas secções do córtex parietal e temporal. O caso 6 apresentou essa alteração nos núcleos da base e quarto ventrículo. Adicionalmente, no caso 6, havia manguitos perivascularares no núcleo da base.

Achados menos específicos como congestão foi observada nos casos 3, 5 e 6. Outro achado inespecífico foi a hemorragia, vista ao redor de vasos de pequeno calibre, estando presente nos casos 3 e 7. Este último caso foi o que exibiu maior frequência de

hemorragia em suas secções. Ambos os achados se apresentaram de forma discreta a moderada.

No fígado, havia degeneração vacuolar (5/7), necrose de hepatócitos, tanto de forma individual (3/7) quanto centrolobular (2/7), infiltrado mononuclear periportal (3/7), colestase (2/7), hiperplasia de ductos biliares (1/7), hematopoiese extramedular eritroide (4/7) e hemorragia (2/7). No baço, microscopicamente havia hematopoiese eritroide (6/7), eritrofagocitose (2/7), infiltrado histiocitário (2/7) e macrófagos de corpos tingíveis (3/7).

Nos rins dos casos 1 e 6, que macroscopicamente apresentavam-se vermelho enegrecidos, na histopatologia correspondia a nefrose hemoglobinúrica, adicionalmente no caso 6, havia nefrite linfoplasmocitária associada. No caso 4, a palidez renal foi caracterizada por nefrite linfoplasmocitária acentuada e difusa.

DISCUSSÃO

O diagnóstico de babesiose foi estabelecido com base na associação dos dados epidemiológicos, curso agudo da doença, juntamente com os achados anatomopatológicos. A comprovação do envolvimento encefálico da babesiose nos cães estudados foi realizada com base nos possíveis sinais neurológicos, lesões histopatológicas e evidência de hemácias parasitadas na microcirculação. Dessa forma, somente a visualização das hemácias parasitadas no SNC, sem evidência de lesões, não são suficientes para o diagnóstico de babesiose encefálica [4].

A forma encefálica da babesiose foi observada em apenas 0,36% de todos os cães necropsiados, indicando que a doença apresenta uma baixa prevalência na casuística. No presente estudo não foi possível estabelecer a prevalência da babesiose encefálica em relação as outras formas da doença, pois os pacientes diagnosticados se recuperavam devido ao melhor prognóstico da doença em comparação com a forma neurológica da doença [19].

A faixa etária dos animais acometidos variou de 2 a 5 meses. Neste estudo não tiveram casos em animais adultos e isso pode ser explicado devido ao fato de que filhotes e animais jovens desenvolvem com maior frequência complicações da doença que culminam com a morte [12].

Os achados clínicos descritos não foram considerados específicos para a doença nem remeteram especificamente a um quadro neurológico. Há um relato

que foi possível realizar o exame neurológico de um cão com babesiose encefálica, os únicos sinais neurológicos detectados foram déficits proprioceptivos nos membros posteriores, vindo a óbito 6 h após o atendimento [7]. Na Polônia, foi descrito um caso em cão que apresentou ataxia, convulsões e midríase com piora significativa do quadro clínico 24 h após o surgimento dos sinais neurológicos, onde foi optado pela eutanásia [2]. No presente estudo, é importante levar em consideração que os animais que foram atendidos já estavam em estágio avançado da doença, inviabilizando uma exploração clínica mais detalhada. Apesar dessa variação e falta de especificidade dos sinais clínicos em comparação com os dados da literatura, a evolução rápida da doença é um achado clínico predominante [2,7,13].

Há um relato de babesiose em um cão que apresentava dispneia, hipersalivação, vômitos, ataxia e convulsões com identificação do agente nos esfregaços sanguíneos e confirmação pela técnica de PCR de amostras de sangue e tecido nervoso, entretanto não foi observado o agente na histopatologia [2]. Mesmo com todos esses indícios, o próprio autor descreve o caso como “presuntivo” de babesiose cerebral [2]. Em todos os cães do presente estudo, foi possível tanto a detecção de estruturas morfológicamente compatíveis com os trofozoítos de *Babesia* spp., bem como alterações estruturais e disposição das hemácias parasitadas, como diminuição da eosinofilia, tumefação e formação de aglomerados em contato com endotélio.

As lesões histopatológicas do SNC descritas nesse estudo podem ser explicadas devido a capacidade do agente de causar tumefação e agregação eritrocitária contra a parede endotelial, contribuindo para estase e injúria vascular. A ocorrência desse evento promove a redução da velocidade do fluxo sanguíneo na microcirculação, favorecendo a formação da leucocitoestase, observada em quase todos os casos do presente estudo. Outros achados histopatológicos como a meningite e trombose bem também são consequências das alterações do fluxo sanguíneo, associados a injúria vascular [14].

A alta carga parasitária nas secções do encéfalo não foi um critério muito preciso para explicar a mortes dos animais, tendo em vista que apenas 1 caso apresentou altas concentrações de hemácias parasitadas. Os demais casos com infestação parasitária discreta e moderada foram fatais provavelmente pelos antígenos liberados que pelo agente que culminam com respostas

sistêmicas [21], sugerindo uma alta patogenicidade do hemoparasita.

As lesões hepáticas observadas nos casos estudados podem ser atribuídas a hipóxia, resultando nas alterações degenerativas, entretanto não somente a diminuição do oxigênio deve ser considerada como o único mecanismo para indução de lesão hepática, pois há casos de babesiose que não há correlação da anemia com alterações no perfil bioquímico hepático [22]. Isso sugere que subespécies mais patogênicas de *Babesia canis* podem ter um papel importante no dano hepático.

O mecanismo da formação das lesões dos rins está relacionado com anemia hemolítica, resultando na nefrose hemoglobinúrica, observada em 2 casos e nefrite intersticial mononuclear, caracterizada pela palidez difusa dos rins. Embora não tenha dados laboratoriais da função renal desses casos, o grau de extensão das lesões foi acentuado.

A lesões renais agudas em cães com babesiose é uma complicação incomum e muitos autores associam a patogênese com a redução do fluxo sanguíneo, que resulta nas lesões de isquemia. Em decorrência do caráter hemolítico da doença, a nefrose hemoglobinúrica pode surgir concomitantemente [16]. Apesar desses mecanismos serem sempre descritos na literatura, é importante considerar outros fatores associados a doença renal, como a patogenicidade do agente, que pode induzir lesões inflamatórias, seja diretamente ou por seus antígenos circundantes no sangue [16].

Na avaliação citológica das hemácias parasitadas, foi frequente a presença de pequenos trofozoítos que mediam de 1 a 2 μm . Com base apenas nesse critério, sugerimos que o agente pertença ao grupo da pequena *Babesia* [5], entretanto, algumas outras características devem ser analisadas, dentre elas, a frequência de trofozoítos intraeritrocitários aos pares que é observado mais tipicamente no grupo da grande *Babesia* [5]. Desse modo, é importante destacar também que algumas *Babesia* sp. em fase de intensa replicação, sofrem alterações em sua forma e tamanho [5]. A exemplo disso, uma pequena *Babesia* pode apresentar formas maiores e a grande *Babesia* formar pequenos trofozoítos durante essa intensa replicação [5].

Essas alterações morfológicas do agente foram observadas em esfregaços de tecidos colhidos no exame *post mortem*. Esse fenômeno já foi descrito em bovino infectado por *Babesia bigemina*

que assumiu morfologia semelhante a *B. bovis* [15] e em um cão infectado por *B. canis* com tamanho de seus trofozoítos equivalente de *B. gibsoni* [8]. Nesse último relato, as características morfológicas do agente e apresentações clínicas e patológicas do canino afetado foram semelhantes aos dos casos deste estudo.

Nos casos aqui estudados, não foi possível definir a espécie e subespécie, entretanto consideramos a possibilidade de ser a *B. (canis) rossi*. Essa subespécie é considerada a mais patogênica dentre as grandes *Babesia* sp., além de ser responsável pelos quadros agudos de hepatopatia, lesões renais e doença cerebral [14], estando condizente com os casos estudados.

É necessário incluir no diagnóstico diferencial doenças de curso hiperagudo, principalmente em filhotes, como a hepatite infecciosa canina, entretanto a icterícia nesses casos é raramente observada [11], adicionalmente, na necropsia, há um predomínio de petéquias e equimoses nas mucosas do intestino e estômago. Hemorragias mais extensas podem ser observadas no subcutâneo, rins, pulmões e coração, juntamente com a visualização histopatológica de necrose hepática com inclusões basofílicas ou anfofílicas intranucleares de hepatócitos, células de Kupffer ou células endoteliais [11].

Outro diagnóstico diferencial importante é a cinomose, devido ao caráter sistêmico da doença é possível observar no exame externo a presença de lesões pustulares, hiperqueratose digital e nasal [17], pneumonia intersticial com formação de células

sinciciais. Na análise histopatológica do cerebelo, observa-se desmielinização da substância branca, associada a inclusões eosinofílicas em astrócitos. Essas mesmas inclusões podem ser observadas na bexiga e estômago [9].

A leptospirose induz icterícia, porém de forma mais intensa, juntamente com lesões secundárias a uremia, como ulceraras na língua e cavidade oral e gastrite ulcerativa [10]. Diferente dos casos de hemoparasitoses cujo o baço encontra-se difusamente aumentado, na leptospirose ele fica pálido e retraído [10]. As leptomeninges exibem hemorragias petequiais e equimóticas. Na histopatologia, as lesões encefálicas são caracterizadas por hemorragia perivascular, trombose, infiltrado mononuclear e por meio de coloração histoquímica de prata, é possível visualizar as leptospiras pericapilares [10].

CONCLUSÃO

A babesiose encefálica em cães é uma doença de curso clínico hiperagudo pouco descrita em animais e deve ser considerada como importante causa de morte súbita em cães filhotes. Em muitos casos não é possível detectar sinais neurológicos pela evolução rápida da doença, dessa forma, pacientes com quadros de doenças hemolíticas hiperagudas permite sugerir um possível envolvimento cerebral.

Declaration of interest. The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

REFERENCES

- 1 Adaszek L. & Winiarczyk S. 2008. Dogs babesiosis - still actually problem. *Wiadomości parazytologiczne*. 54(2): 109-115.
- 2 Adaszek L., Górna M., Klimiuk P., Kalinowski M. & Winiarczyk S. 2012. A presumptive case of cerebral babesiosis in a dog in Poland caused by a virulent *Babesia canis* strain. *Tierärztliche Praxis Kleintiere*. 40(5): 367-371.
- 3 Babes V. 1888. Sur l'hémoglobinurie bactérienne du boeuf. *Comptes Rendus Hebdomadaires des Seances de l'Academie des Sciences*. 107: 692-694.
- 4 Basson P.A. & Pienaar J.G. 1965. Canine babesiosis: a report on the pathology of three cases with special reference to the 'cerebral' form. *Journal of the South African Veterinary Association*. 36(3): 333-341.
- 5 Birkenheuer A.J. 2012. Babesiosis. In: Greene C.E. (Ed). *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. 4th edn. Saint Louis: Elsevier Saunders, pp.771-784.
- 6 Chauvin A., Moreau E.M., Bonnet S. B., Plantard O. & Malandrin L. 2009. *Babesia* and its hosts: adaptation to long-lasting interactions as a way to achieve efficient transmission. *Veterinary Research*. 40(2): 3-18.
- 7 Daste T., Lucas M.N. & Aumann M. 2013. Cerebral babesiosis and acute respiratory distress syndrome in a dog. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. 23(6): 615-623.

- 8 Demeter Z., Palade E.A., Balogh E., Jakab C., Farkas R., Tánczos B. & Hornok S. 2011. *Postmortem* small babesia-like morphology of *Babesia canis* - short communication. *Acta Veterinaria Hungarica*. 59(4): 427-432.
- 9 Greene C.E. & Vandeveld M. 2012. Canine Distemper. In: Greene C.E. (Ed). *Infectious diseases of the dog and cat*. 4th edn. St. Louis: Elsevier, pp.36-37.
- 10 Greene C.E., Sykes J.E., Moore G.E., Goldstein R.E. & Schultz R.D. 2012. Leptospirosis. In: Greene C.E. (Ed). *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. 4th edn. St. Louis: Elsevier, pp.442-444.
- 11 Inkelmann M.A., Rozza D.B., Figuera R.A., Kommers G.D., Graça D.L., Irigoyen L.F. & Barros C.S.L.M. 2007. Hepatite infecciosa canina: 62 casos. *Pesquisa Veterinária Brasileira*. 27(8): 325-332.
- 12 Irwin P.J. & Hutchinson G.W. 1991. Clinical and pathological findings of *Babesia* infection in dogs. Clinical and pathological findings of *Babesia* infection in dogs. *Australian Veterinary Journal*. 68: 204-209.
- 13 Jacobson L.S. & Clark I.A. 1994. The pathophysiology of canine babesiosis: new approaches to an old puzzle. *Journal of the South African Veterinary Association*. 65(3): 134-145.
- 14 Jacobson L.S. 2006. The South African form of severe and complicated canine babesiosis: Clinical advances 1994-2004. *Veterinary Parasitology*. 138(1-2): 126-39.
- 15 Johnston L.A.Y., Trueman K.F. & Pearson R.D. 1977. Bovine babesiosis: comparison of fluorescent antibody and Giemsa staining in post-mortem diagnosis of infection. *Australia Veterinary Journal*. 53: 222-226.
- 16 Lobetti R.G., Reyers F. & Nesbit J.W. 1996. The comparative role of haemoglobinuria and hypoxia in the development of canine babesial nephropathy. *Journal of the South African Veterinary Association*. 67(4): 188-198.
- 17 Maeda H., Ozaki K., Takagi Y., Sawashima K. & Narama I. 1994. Distemper skin lesions in a dog. *Zentralblatt für Veterinärmedizin*. 41(3): 247-250.
- 18 Malherbe W.D. 1956. The manifestations and diagnosis of *Babesia* infections. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 64: 128-146.
- 19 Máthé A., Vörös K., Papp L. & Reiczigel J. 2006. Clinical manifestations of canine babesiosis in Hungary (63 cases). *Acta Veterinaria Hungarica*. 54(3): 367-385.
- 20 Rodrigues A., Rech R.R., Barros R.R., Figuera R.A. & Barros C. 2005. Babesiose cerebral em bovinos: 20 casos. *Ciência Rural*. 35(1): 121-125.
- 21 Takahira R.K. 2016. Babesiose canina e outras babésias de animais domésticos. In: Megid J., Ribeiro M.G. & Paes A.C. (Eds). *Doenças Infecciosas em Animais de Produção e Companhia*. Rio de Janeiro: Roca, pp.973-984.
- 22 Zygnier W. & Wedrychowicz H. 2009. Influence of anaemia on azotaemia in dogs infected with *Babesia canis* in Poland. *Bulletin of the Veterinary Institute in Pulawy*. 53(4): 663-668.