

UNIVERSIDADE DE SANTO AMARO
FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA

LUÍZA NEGRÃO HEKLI
ERLIQUIOSE MONOCÍTICA CANINA: REVISÃO DE LITERATURA

São Paulo

2012

LUÍZA NEGRÃO HEKLI
ERLIQUIOSE MONOCÍTICA CANINA: REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado para obtenção do título de bacharel em Medicina Veterinária da Universidade de Santo Amaro, sob a orientação da Prof^a. Dr^a. Valeria Castilho Onofrio.

São Paulo

2012

LUÍZA NEGRÃO HEKLI

ERLIQUIOSE MONOCÍTICA CANINA: REVISÃO DE LITERATURA

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado para obtenção do título de
bacharel em Medicina Veterinária da
Universidade de Santo Amaro, sob a
orientação da Prof^a. Dr.^a Valeria Castilho
Onofrio.

Data: __/__/__

Banca Examinadora

Nome: _____ Titulação: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Nome: _____ Titulação: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Data: __/__/__

Conceito final:

“Dedico este trabalho aos meus pais, se não fosse por eles nada teria acontecido.”

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar aos meus pais, pois o esforço deles foi responsável por realizar o sonho da vida, de exercer a profissão que escolhi pra mim, aos meus irmãos que sempre estiveram ao meu lado, dando todo o apoio que precisava. As minhas cãs por sempre estarem ao meu lado, e fazendo a incrível festa toda vez ao chegar em casa, aos amigos de sala de aula que juntos compartilhávamos todas as sensações, o nervosismo, o medo, a tensão pré-entrega do trabalho, a antiga orientadora, cuja indicação de estágio obrigatório para formulação do trabalho de conclusão de curso mudou a minha vida em diversos aspectos, a minha nova orientadora, que aguentou todas as minhas mensagens e e-mails inacabáveis contendo todas as dúvidas possíveis e desabafos, a ajuda referente a bibliografia, e que a todo momento me tranquilizava com suas repostas apaziguadoras e amigas.

A todos os docentes, médicos veterinários, residentes, outros estagiários que conheci durante o período de estágio obrigatório, que sempre me apoiavam, tranquilizavam e incentivavam o máximo que podiam durante essa fase nova e complicada ao mesmo tempo. A todos os funcionários do Hospital Veterinário e professores da UNISA, que fizeram parte do meu crescimento pessoal e profissional. A todos vocês que fizeram parte da minha trajetória, muito obrigado.

RESUMO

A erliquiose monocítica canina é uma doença infecciosa frequente na clínica de pequenos animais, causada por uma riquetsia denominada *Ehrlichia canis*. O carrapato *Rhipicephalus sanguineus* é o principal vetor e reservatório do patógeno causador dessa doença, e que pode ser transmitido natural ou acidentalmente. A erliquiose tem distribuição mundial, e no Brasil é considerada endêmica em áreas urbanas. A enfermidade possui sintomas multissistêmicos que variam de acordo com a fase da doença. Os sintomas observados com maior frequência são letargia, anorexia, febre e esplenomegalia. As alterações hematológicas comumente encontradas em cães com erliquiose são anemia não regenerativa, trombocitopenia e leucopenia. Enquanto as alterações bioquímicas associadas à erliquiose, relacionadas ou não ao comprometimento renal e/ ou hepático, são: hipoalbuminemia, aumento de compostos nitrogenados não protéicos e enzimas hepáticas.

Palavras-chave: *Ehrlichia canis*, cães, *Rhipicephalus sanguineus*, erliquiose, trombocitopenia

ABSTRACT

Canine monocytic ehrlichiosis is a common infectious disease in the clinic for small animals, caused by a rickettsia called *Ehrlichia canis*. The tick *Rhipicephalus sanguineus* is the main vector and reservoir of the pathogen that causes this disease, which can be transmitted naturally or accidentally. Ehrlichiosis has worldwide distribution, and in Brazil is considered endemic in urban areas. The illness has multisystem symptoms that vary according to the stage of the disease. The most frequently observed symptoms are lethargy, anorexia, fever and splenomegaly. Hematological changes commonly observed in dogs with ehrlichiosis are nonregenerative anemia, thrombocytopenia and leukopenia. The biochemical changes associated with ehrlichiosis, or not related to impaired renal and / or hepatic impairment, are: hypoalbuminemia, increased non-protein nitrogen compounds and hepatic enzymes.

Key-words: *Ehrlichia canis*, dogs, *Rhipicephalus sanguineus*, ehrlichiosis, thrombocytopenia

LISTA DE ABREVIATURAS

Alanina aminotransferase – ALT

Erlíquiose Monocítica Canina – EMC

Fosfatase alcalina – FA

Kilograma- Kg

Miligramma – mg

Microgramma - μ

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	11
2.1 HISTÓRICO.....	11
2.2 AGENTE ETIOLÓGICO.....	12
2.3 EPIDEMIOLOGIA.....	13
2.3.1 VETOR.....	13
2.3.2 HOSPEDEIROS.....	15
2.3.3 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA.....	16
2.3.4 TRANSMISSÃO.....	16
2.3.4.1 Transmissão natural	16
2.3.4.2 Transmissão acidental.....	17
2.4 PATOGENIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	17
2.4.1 Fase aguda.....	18
2.4.2 Fase assintomática.....	20
2.4.3 Fase crônica.....	20
2.5 DIAGNÓSTICO.....	21
2.5.1 VISUALIZAÇÃO DIRETA DE MÓRULAS DE <i>Ehrlichia canis</i>...22	22
2.5.2 CULTIVO CELULAR.....	23
2.5.3 PCR.....	23
2.5.4 IMUNOFLUORESCÊNCIA INDIRETA.....	25
2.5.5 ELISA.....	26
2.5.6 ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS.....	26
2.5.6.1 Fase aguda.....	27

2.5.6.2 Fase assintomática.....	27
2.5.6.3 Fase crônica.....	28
2.5.7 ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS.....	28
2.5.8 ALTERAÇÕES CLÍNICAS E EPIDEMIOLOGIA.....	29
2.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	30
2.7 PROGNÓSTICO.....	30
2.8 TRATAMENTO.....	31
2.9 PREVENÇÃO E CONTROLE.....	32
2.10 CONCLUSÃO.....	33
REFERÊNCIAS.....	35

1 INTRODUÇÃO

O primeiro caso relatado da Erliquiose Monocítica Canina (EMC) foi descrito por Donatien e Lestoquard, na Algeria em 1935, em um cão Pastor Alemão. No Brasil, o primeiro relato de caso ocorreu em Belo Horizonte, Minas Gerais (SILVA et al, 2010).

A EMC, causada pela *Ehrlichia canis*, é a doença infecciosa mais importante que acomete os cães no Brasil (SPOLIDORO et al, 2010). A riquetsia é uma pequena bactéria intracelular pleomórfica, gram negativa que infecta as células mononucleares, a princípio, no interior de neutrófilos e monócitos (ALBERNAZ et al, 2007). Essas bactérias fazem parte da Ordem Rickettsiales, Família Anaplasmataceae, Gêneros *Ehrlichia* e *Anaplasma* (DAGNONE; MORAIS e VIDOTTO, 2001).

A doença pode ser transmitida de duas maneiras: naturalmente, através do parasitismo sanguíneo por ninfas e/ou adultos do carrapato *Rhipicephalus sanguineus* infectados e, acidentalmente, por meio de transfusão sanguínea e injeções de sangue contendo o parasita (UENO et al, 2009).

O principal vetor e reservatório de *E. canis* é o carrapato *Rhipicephalus sanguineus*, popularmente conhecido como “carrapato vermelho do cão” (GUGLIELMONE et al, 2006; LABRUNA e PEREIRA, 2001). Diversas espécies animais podem ser parasitadas por *E. canis*, porém os mais afetados são os da família Canidae (PAZ e SILVA et al, 2009). A EMC já foi relatada para grande parte das regiões tropicais e subtropicais do mundo (MANOEL, 2010).

A enfermidade é caracterizada por manifestações clínicas multissistêmicas, que variam sua intensidade de acordo com as fases da doença, que são aguda, assintomática (subclínica) e crônica (UENO et al, 2009).

Existem diversos métodos disponíveis para diagnosticar a doença, porém normalmente o diagnóstico é baseado na combinação entre sinais clínicos, alterações hematológicas, pesquisa de mórula ou corpúsculos em esfregaço sanguíneo, achados citológicos, testes sorológicos principalmente Imunofluorescência Indireta e Dot-ELISA, e técnicas moleculares como PCR Nested (CARLOS et al, 2011; SILVA et al, 2010). A existência de outros

hemoparasitas que causam as mesmas alterações hematológicas justifica a necessidade do diagnóstico preciso desses parasitas (UENO et al, 2009).

Os testes sorológicos (ELISA, IFI) são responsáveis por detectar anticorpos contra as espécies de *Ehrlichia*, sendo os mais utilizados pelos veterinários. Sua utilização conjunta confere a otimização do diagnóstico da EMC, e ainda serve para a avaliação da eficácia do tratamento. Porém, atualmente na rotina hospitalar, e na maioria das vezes, devido às condições financeiras dos proprietários, o diagnóstico geralmente é feito através das manifestações clínicas e alterações hematológicas, onde o achado mais frequentemente observado e relacionado com a doença é a trombocitopenia (MANOEL, 2010)

O prognóstico em casos de infecção aguda e subclínica, na maioria das vezes, é bom; contudo, em infecções crônicas e associadas a outras doenças e distúrbios hemorrágicos, é reservado a mau (TAYLOR, COOP E WALL, 2010). A doxiciclina é o medicamento de eleição para o tratamento da erliquiose monocítica canina (MANOEL, 2010).

Nos casos mais avançados, principalmente durante a fase crônica, o animal necessita de hospitalização, cuidados intensivos e gastos, mesmo com a pequena chance de recuperação. Portanto é muito importante o conhecimento sobre o prognóstico do paciente, e adoção de medidas necessárias para cada paciente (MANOEL, 2010)

O sucesso do tratamento envolve o diagnóstico precoce, que preferencialmente deve ser feito durante a fase inicial da doença. Ainda não há vacinas disponíveis para prevenir a doença, dessa maneira, o controle dos carrapatos continua sendo uma das principais medidas para evitar o aparecimento da doença (ETTINGER e FELDMAN, 2004; TAYLOR; COOP e WALL, 2010).

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 HISTÓRICO

O primeiro caso relatado da erliquiose monocítica canina (EMC) foi descrito por Donatien e Lestoquard, na Algeria em 1935, em um cão Pastor Alemão (ETTINGER e FELDMAN, 2004; GREENE, 2006; HUXSOLL et al, 1970 apud MANOEL, 2010; SILVA et al, 2010), descrita inicialmente como *Rickettsia canis*, sendo reclassificada em 1940 como *Ehrlichia canis*. Posteriormente, em 1945, estabeleceu-se o gênero *Ehrlichia* em homenagem ao microbiologista alemão Paul Ehrlich (DAGNONE; MORAIS e VIDOTTO, 2001).

A doença foi muito relatada entre 1950 e 1970 em cães militares na Ásia. Grandes epidemias ocorreram no Vietnã, entre 1960 e 1970, como o surto que levou a morte de quase 300 cães militares do exército dos Estados Unidos (DAGNONE; MORAIS e VIDOTTO, 2001; GREENE, 2006). A ocorrência da doença é destacada em locais tropicais e subtropicais, justificando um dos seus nomes, pancitopenia tropical (CORRÊA e CORRÊA, 1992).

No Brasil, o primeiro relato de erlichiose foi feito em 1973 no município de Belo Horizonte, Minas Gerais, enquanto o segundo foi em Jaboticabal, São Paulo, em 1978 (COSTA et al, 1973 apud MANOEL, 2010; SILVA et al, 2010).

2.2 AGENTE ETIOLÓGICO

O agente etiológico da EMC é a *Ehrlichia canis*, classificada como riquetsia, uma pequena bactéria intracelular pleomórfica, gram negativa que infecta as células mononucleares, a princípio, no interior de neutrófilos e monócitos (ETTINGER e FELDMAN, 2004; GALVÃO et al, 2002 apud MANOEL, 2010; GREENE, 2006; MCDADE et al, 1990). As riquetsias fazem parte da Ordem Rickettsiales, Família Anaplasmataceae, Gêneros *Ehrlichia* e *Anaplasma* (DAGNONE; MORAIS e VIDOTTO, 2001, GREENE, 2006).

O aglomerado destas bactérias forma inclusões intracelulares denominadas mórulas (GREENE, 2006), que contém de 1 a 40 organismos, que geralmente são observados em esfregaços sanguíneos, sendo vistos com maior frequência durante a fase inicial da doença, mas raramente em associação com infecção crônica (ETTINGER e FELDMAN, 2004). Ao deixar

uma célula sem rompê-la, cada corpúsculo provavelmente irá infectar uma nova célula (PAZ e SILVA et al, 2009).

Ettinger e Feldman (2004) citam que o gênero *Ehrlichia* divide-se em 3 genogrupos: o genogrupo da *E. canis* que inclui *E. canis*, *E. chaffeensis*, *E. ewingii*, *E. muris* e *Cowdria ruminantium*; o genogrupo da *E. phagocytophila* que compreende *E. phagocytophila*, *E. equi*, *E. platys* e o agente da erliquiose granilocítica humana (EGH); e por fim, o genogrupo da *E. sennetsu*, que envolve *E. sennetsu*, *E. risticii* e *Neorickettsia helminthoeca*. Há relatos de cães infectados ao mesmo tempo por três espécies diferentes de *Ehrlichia* (PAZ e SILVA et al, 2009).

Dentre as riquetsias mais importantes para cães, se destacam *E. canis*, que infecta os leucócitos e plaquetas e o *A. platys* que infecta somente as plaquetas. Ambas as espécies podem ser transmitidas de forma concomitante pelo mesmo carrapato, fator este que dificulta o diagnóstico (ALBERNAZ et al, 2007; LABRUNA e PEREIRA, 2001). Atualmente, *E. canis* é a única espécie de *Ehrlichia* que tem sido isolada em vertebrados na América do Sul (SPOLIDORO et al, 2010).

2.3 EPIDEMIOLOGIA

A erliquiose monocítica canina é uma doença que pode acometer animais de qualquer idade, raça ou sexo (GREENE,2006; SANTARÉM et al, 2008; TAYLOR; COOP e WALL, 2010). Todas as raças podem ser infectadas por *E. canis*, entretanto GREENE (2006); SILVA et al (2010) e TAYLOR; COOP e WALL (2010) afirmam que cães da raça Pastor Alemão são mais susceptíveis e apresentam maior severidade clínica da doença, com maior taxa de mortalidade, enquanto cães sem raça definida e Beagles são mais resistentes (HARRUS et al, 1997; NYINDO et al,1980 apud MANOEL, 2010).

2.3.1 VETOR

O principal vetor e reservatório de *E. canis* é o carrapato *Rhipicephalus sanguineus* (GREENE, 2006; LABRUNA e PEREIRA, 2001; TAYLOR; COOP e WALL, 2010), popularmente conhecido como “carrapato vermelho do cão”. É uma espécie de pequeno a médio porte, coloração marrom escura e escudo sem ornamentação. Alimentam-se de sangue de vertebrados, ocorrendo quase que exclusivamente em cães domésticos (GUGLIELMONE et al, 2006). As picadas podem causar uma lesão local, provocando irritação, inflamação e hipersensibilidade, e no caso de infestações pesadas, podem causar anemia no hospedeiro (TAYLOR; COOP e WALL, 2010).

Por estar muito adaptado a domicílios localizados em cidades, é comumente encontrado em áreas urbanas, fora ou dentro das casas (LABRUNA e PEREIRA, 2001).

Pode completar seu ciclo de vida no interior de residências e em outros locais ou recintos, como no caso dos próprios canis (BERRADA e TELFORD, 2010; GREENE, 2006). Essa espécie de carrapato possui hábitos nidícolas, vivendo em tocas ou esconderijos nos abrigos de seus hospedeiros. Preferem se fixar em regiões como dorso, pescoço, orelhas, cabeça e espaços interdigitais. (LABRUNA e PEREIRA, 2001).

Os carrapatos possuem 4 estágios evolutivos que ocorrem no ambiente: ovo, larva, ninfa e adulto. Um estudo realizado no México, indica que o *R. sanguineus* possui capacidade de completar até 2,5 gerações por ano. Este é um dado importante, pois quanto mais curto o intervalo entre as gerações, mais rapidamente crescerá a população dos carrapatos, predispondo o hospedeiro a mais infestações (LABRUNA e PEREIRA, 2001).

A espécie *R. sanguineus* é muito resistente ao calor e a diminuição de umidade (BERRADA e TELFORD, 2010). O clima é um importante fator que influencia na disseminação da população, sendo que altas temperaturas promovem excelentes condições de desenvolvimento para esses carrapatos (CARLOS et al 2011), o que corrobora a afirmação de Taylor; Coop e Wall (2010) de que a erliquiose é mais observada durante os meses de verão devido ao número elevado de carrapatos nas estações quentes.

Carrapato de origem Afrotropical, apresenta a maior distribuição geográfica no mundo. Ocorre em todo o neotrópico e no Brasil está amplamente distribuído por todo o território (ETTINGER e FELDMAN, 2004;

GUGLIELMONE et al, 2006; PAZ e SILVA et al, 2009). Foi introduzido no país, possivelmente a partir do século XVI com a chegada dos colonizadores europeus e seus animais de companhia (LABRUNA e PEREIRA, 2001).

Segundo UENO et al (2009), *R. sanguineus* continua sendo o principal transmissor e fator de risco para a infecção por *E. canis* em cães no Brasil. Esse fato é reforçado por Labruna et al (2007) em estudo no qual relatou ausência de *E. canis* infectando outras espécies de carrapatos no Brasil.

Esse artrópode é vetor de *E. canis*, agente etiológico da erliquiose canina, e também de *Babesia canis* e *A. platys* para cães, este último agente causador da trombocitopenia infecciosa cíclica dos cães (CORRÊA e CORRÊA, 1992; LABRUNA e PEREIRA, 2001; PAZ e SILVA et al, 2009). Existem também relatos sobre a possibilidade do *R. sanguineus* transmitir outras diferentes espécies de hemoparasitas como: *E. ewingii*, *Babesia gibsoni*, *Hepatozoon canis*, *Haemobartonella canis*, *Bartonella vinsonii*. Há pouco tempo, na China, foi encontrado DNA de *E. canis* em *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* que parasitavam cabras (PAZ E SILVA, 2009).

Os carrapatos só conseguem adquirir *E. canis* quando o repasto sanguíneo ocorre durante a fase aguda nos cães, sendo capazes de transmitir a riquetsia por até 155 dias após se infectar (ETTINGER e FELDMAN, 2004; GREENE, 2006; TAYLOR; COOP e WALL, 2010). O agente se multiplica nas glândulas salivares e hemócitos do intestino, sendo transmitido para os cães através da saliva (DAGNONE; MORAIS e VIDOTTO, 2001).

Os cães são os únicos hospedeiros de importância primária para a manutenção das populações destes carrapatos. Os caninos, principalmente aqueles em ambiente urbanizado, estão sempre sujeitos a infestações pelo *R. sanguineus*, e portanto são também suscetíveis a erliquiose (LABRUNA e PEREIRA, 2001).

2.3.2 HOSPEDEIROS

A diversidade de hospedeiros para *E. canis* é grande, dentre eles equinos, ruminantes e o homem, porém os mais comuns são os da família Canidae (cães, coiotes, raposa e chacal) (GREENE, 2006). Os reservatórios

silvestres como cervos, roedores e primatas agem como fontes de infecção da doença, provavelmente devido a seu maior contato e exposição aos carrapatos (DAGNONE; MORAIS e VIDOTTO, 2001; PAZ e SILVA et al, 2009).

2.3.3 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

Atualmente, existem relatos de erliquiose para grande parte das regiões tropicais e subtropicais de todo o mundo (ETTINGER e FELDMAN, 2004; PAZ e SILVA et al, 2009; SANTOS, 2010), podendo ser encontrada na América do Norte, América do Sul (PAZ e SILVA et al, 2009), Austrália, Ásia, Europa e África (TAYLOR; COOP e WALL, 2010). É importante ressaltar que a ocorrência da doença está associada à distribuição do vetor, *R. sanguineus* (ETTINGER e FELDMAN, 2004). Recentemente, na Venezuela, foram relatados seis casos de erliquiose humana causada por *E. canis*, sugerindo ser essa uma infecção de caráter zoonótico. (AGUIAR et al, 2007).

No Brasil, a doença é considerada endêmica em áreas urbanas (AGUIAR et al, 2007), pois o carrapato é preferencialmente encontrado nessas regiões, e em menor quantidade em áreas rurais (UENO et al, 2009). No entanto, é importante ressaltar que devido à existência de infecção subclínica e crônica, um cão pode ser transportado de uma região endêmica para uma não endêmica e, conseqüentemente desenvolver os sintomas da doença anos após a infecção inicial (ETTINGER e FELDMAN, 2004; PAZ e SILVA et al, 2009).

2.3.4 TRANSMISSÃO

2.3.4.1 Transmissão natural

A transmissão natural do patógeno para a espécie canina ocorre através do parasitismo sanguíneo, por meio de secreções salivares, de ninfas e/ou adultos do carrapato *Rhipicephalus sanguineus* infectados que contaminam o ponto de fixação durante o repasto (UENO et al, 2009).

O carrapato mantém a bactéria por transmissão transestadial (larva-ninfa-adulto, e apesar de as larvas não nascerem infectadas, podem adquirir o patógeno durante a hematofagia em cães com riquetsemia, mantendo a infecção até o estágio adulto (GREENE, 2006; LABRUNA e PEREIRA, 2001; TAYLOR; COOP e WALL, 2010). Estudos experimentais demonstraram que o carrapato *Dermatocentor variabilis* também pode transmitir a doença (DAGNONE; MORAIS e VIDOTTO, 2001; GREENE, 2006). Como *E.canis* não tem transmissão transovariana, os cães são os reservatórios na natureza (LABRUNA e MACHADO, 2006).

Alguns autores comentam sobre a existência de relatos de cães infectados pela *E. canis* com infecções concomitantes por *B. canis*, *Hepatozoon canis* (ambos protozoários transmitidos por carrapato), *Bartonella vinsonii*, sugerindo transmissão simultânea de microorganismos provenientes dos vetores. A infecção concomitante com fungos, como criptococo e feoifomicose podem indicar infecções coincidentes ou oportunistas e secundárias associadas a erliquiose crônica (DAGNONE; MORAIS e VIDOTTO, 2001; ETTINGER e FELDMAN, 2004).

2.3.4.2 Transmissão acidental

Em cães susceptíveis pode ocorrer a transmissão acidental, através de transfusão sanguínea relacionada com o sangue obtido de cães cronicamente infectados por *E. canis* por até cinco anos, ou por meio de injeções de sangue contendo o parasita (ETTINGER e FELDMAN, 2004; GREENE,2006; PAZ e SILVA et al, 2009).

2.4 PATOGENIA E MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

A enfermidade é caracterizada por manifestações clínicas multissistêmicas, que variam na intensidade de acordo com as fases da doença, que podem ser caracterizadas como aguda, assintomática (subclínica) e crônica (DAGNONE; MORAIS e VIDOTTO, 2001; ETTINGER e FELDMAN, 2004; UENO et al, 2009). Entretanto é muito difícil estabelecer a fase da

doença em que o animal se encontra, uma vez que os sintomas e alterações hematológicas são muito semelhantes (SANTARÉM et al, 2008).

Os sintomas observados com maior frequência são letargia, anorexia, febre, linfadenomegalia, esplenomegalia, trombocitopenia, distúrbios hemorrágicos de graus variáveis e hipergamaglobulinemia (CASTRO et al, 2004; ETTINGER e FELDMAN, 2004; HASEGAWA, 2005; NEER, 2006 apud MANOEL, 2010; SILVA et al, 2010). De acordo com Albernaz et al (2007), a maioria das manifestações clínicas ocorrem por consequência da intensa vasculite, que em conjunto com as lesões endoteliais podem ocasionar coagulação sanguínea vascular disseminada (CORRÊA e CORRÊA, 1992).

As manifestações clínicas variam de acordo com a severidade da infecção, órgãos envolvidos, resposta do hospedeiro, cepa de erlíquia envolvida, presença de infecções concomitantes com outras erlíquias ou outros microorganismos transmitidos pelo mesmo vetor (DAGNONE; MORAIS e VIDOTTO, 2001; GREENE, 2006).

2.4.1 FASE AGUDA

A fase aguda ocorre após um período de incubação de oito a 20 dias, podendo durar de duas a oito semanas (CASTRO et al, 2004; ETTINGER e FELDMAN, 2004; NEER, 2006 apud MANOEL, 2010; TAYLOR; COOP e WALL, 2010).

Após a infecção, as riquetsias se multiplicam dentro das células mononucleares fagocíticas circulantes e dos tecidos fagocitários mononucleares do fígado, baço e linfonodos, formando as mórulas, que são compostas por bactérias envolvidas em uma membrana vacuolar. A multiplicação das mórulas promove a linfadenomegalia e a hiperplasia linforreticular do fígado e do baço. As células infectadas se dirigem para outros órgãos, principalmente rins, meninges e pulmões, e aderem-se ao endotélio vascular, induzindo vasculite e infecção tecidual subendotelial (ETTINGER e FELDMAN, 2004).

A destruição das plaquetas, a diminuição da vida plaquetária (o normal é de sete a dez dias, com a doença esse tempo baixa para dois a três dias), o sequestro e o consumo justificam a trombocitopenia durante a fase aguda.

(DAGNONE; MORAIS e VIDOTTO, 2001; ETTINGER e FELDMAN, 2004). O baço possui um importante fator na patogenia da doença, e provavelmente macrófagos esplênicos estão associados à persistência da infecção (TAYLOR; COOP e WALL, 2010).

Os sinais clínicos durante essa fase são característicos de comprometimento sistêmico, podendo variar como, depressão, anorexia, perda de peso, febre, dispneia, taquipneia, linfadenopatia, edema de membros ou de escroto, esplenomegalia, petéquias e equimoses cutâneas e mucosas, epistaxe ocasional, vômitos, corrimentos ocular e nasal serosa ou purulenta (CASTRO et al, 2004; ETTINGER e FELDMAN, 2004; HASEGAWA, 2005; NEER, 2006 apud MANOEL, 2010; TAYLOR; COOP e WALL, 2010). A febre e o aumento do catabolismo proteico ocorrem devido à resposta à infecção (SANTARÉM et al, 2008).

Também podem ser observados sintomas de comprometimento ocular (conjuntivite, uveíte, retinopatias), neurológico (convulsões, ataxia, contorção muscular, hiperestesia e déficits de nervos cranianos, devido ao sangramento ou a inflamação no interior das meninges), do sistema musculoesquelético (artralgia, claudicação, mialgias, poliartrite), e tendência à hemorragia. As alterações hematológicas incluem trombocitopenia e discreta anemia e leucopenia (DAGNONE; MORAIS e VIDOTTO, 2001; ETTINGER e FELDMAN, 2004, GREENE, 2006).

As manifestações clínicas nessa fase, comumente são transitórias e, de modo geral, solucionam-se sem tratamento em uma a duas semanas (ETTINGER e FELDMAN, 2004).

Segundo Albernaz et al (2007), como consequência da erliquiose aguda, alguns animais podem desenvolver patologias, como nefrite crônica, esplenomegalia, meningo-encefalite não supurativa, hiperplasia de cordões medulares e inflamação perivascular do fígado com degeneração hidrópica.

A leucopenia e a trombocitopenia geralmente ocorrem de 10 a 20 dias após a infecção. Apesar de trombocitopenia variar de moderada a grave (ETTINGER e FELDMAN, 2004), as hemorragias do trato gastrointestinal provavelmente estão relacionadas à diminuição de plaquetas (SANTARÉM et al, 2008). Pode também ocorrer linfopenia (CÔRREA e CORRÊA, 1992).

Nessa fase, muitos cães eliminam a bactéria ou progridem para a fase assintomática (HARRUS et al, 1999; NEER, 2006 apud MANOEL,2010).

2.4.2 FASE ASSINTOMÁTICA

Inicia-se por volta de seis a nove semanas após a fase aguda, entretanto, não é claro seu tempo de duração (ETTINGER e FELDMAN, 2004; WANER et al, 1997 apud MANOEL, 2010). Durante essa fase não há manifestações clínicas, o animal aparenta estar saudável (CODNER; LINDA, 1986 apud MANOEL, 2010; ETTINGER e FELDMAN, 2004), porém as riquetsias podem permanecer no interior de células mononucleares esplênicas do hospedeiro (HARRUS et al, 1998 apud MANOEL, 2010).

As alterações hematológicas características dessa fase são: anemia, persistência variável de trombocitopenia e leucopenia discretas, podendo também desenvolver pancitopenia. A trombocitopenia está associada a destruição das plaquetas e por diminuição da sobrevivência das mesmas (CORRÊA e CORRÊA, 1992; ETTINGER e FELDMAN, 2004; WANER et al,1997 apud MANOEL, 2010).

Durante a fase subclínica, cães imunocomprometidos podem eliminar o parasita ou, casualmente, progridem para a fase crônica da doença (UENO et al, 2009).

2.4.3 FASE CRÔNICA

A fase crônica desenvolve-se após a fase subclínica, sendo caracterizada pelos mesmos sintomas que ocorrem durante a fase aguda, porém exacerbados; complicações como pancitopenia devido infecções secundárias, anemia grave e hemorragia podem ser observados (DAGNONE; MORAIS e VIDOTTO, 2001; NEER, 2006 apud MANOEL, 2010).

De acordo com Ettinger e Feldman (2004) e Taylor; Coop e Wall (2010) as manifestações clínicas podem variar: palidez devido à anemia, perda de peso acentuada, tendências para o sangramento, podendo ainda desenvolver choque hipovolêmico, sensibilidade abdominal, debilidade, nefropatia grave

com perda protéica induzida pela *E.canis* e possivelmente relacionada com a deposição de imunocomplexos. Sintomas de comprometimento ocular também podem ser observados, como uveíte anterior, hemorragias retiniais, conjuntivite, petéquias e equimoses da conjuntiva e íris, edema de córnea, panoveíte, hemorragia sub-retiniana e descolamento de retina, resultando em cegueira.

Manifestações neurológicas compatíveis com meningoencefalite, paresia, hiperestesia e disfunção de nervo craniano, como convulsões, ataxia podem ocorrer em cães durante a fase aguda e crônica, além de supressão medular, sangramentos por mucosas conjuntivas e alta letalidade (ETTINGER e FELDMAN, 2004; UENO et al, 2009). A icterícia pode ser observada e está relacionada á infecção concomitante com babesiose. O quadro do animal pode se agravar devido á cepa do agente, estado imunológico do hospedeiro, e inclusive pela raça do cão (COHN, 2003 apud MANOEL, 2010).

Cadelas no cio podem apresentar sangramento prolongado, infertilidade, aborto e morte neonatal. Infecções secundárias podem causar pneumonia intersticial e insuficiência renal. (TAYLOR; COOP e WALL, 2010).

A pancitopenia é o achado laboratorial que ocorre principalmente durante a fase crônica (SANTARÉM et al, 2008). Existem outras alterações laboratoriais que em menor frequência podem ser encontradas como azotemia, aumentos da alanina aminotransferase (ALT), bilirrubina total e fosfatase alcalina (FA) sérica. (ETTINGER e FELDMAN, 2004).

2.5 DIAGNÓSTICO

Existem diversos métodos disponíveis para diagnosticar a doença, tais como: combinação entre sinais clínicos que sugerem erliquiose, alterações hematológicas, pesquisa de mórula ou corpúsculos em leucócitos de esfregaço sanguíneo, achados citológicos, testes sorológicos principalmente Imunofluorescência Indireta e Dot-ELISA, e técnicas moleculares como PCR Nested, responsável por realizar diagnóstico diferencial entre as espécies de *Ehrlichia* spp. (ALBERNAZ et al, 2007; CARLOS et al, 2011; HOSKINS,1991 apud MANOEL, 2010; SILVA et al, 2010; TAYLOR; COOP e WALL, 2010).

A alteração hematológica mais consistente que reflete a doença é a trombocitopenia, e de acordo com Bulla et al (2004, apud MANOEL, 2010) a diminuição de plaquetas é considerado um bom teste de triagem, e que de acordo com a magnitude da trombocitopenia pode aumentar a confiabilidade do diagnóstico. Entretanto, é necessário descartar as outras causas de trombocitopenia (MANOEL, 2010). Testes sorológicos (ELISA, IFI) são os métodos que detectam anticorpos contra as espécies de *Ehrlichia*, sendo os mais utilizados para diagnóstico veterinário (ETTINGER e FELDMAN, 2004; CARLOS et al, 2011).

Contudo, na rotina clínica dos animais de companhia, o diagnóstico é ainda confirmado com base na associação entre as manifestações clínicas e os resultados de exames hematológicos (UENO et al, 2009).

2.5.1 VISUALIZAÇÃO DIRETA DE MÓRULAS DE *Ehrlichia canis*

O diagnóstico laboratorial de EMC é habitualmente feito através da identificação direta de estruturas morfológicamente compatíveis com mórulas de *E.canis* em leucócitos e plaquetas de amostras de sangue periférico, papa de leucócitos, líquido céfalo raquidiano, líquido sinovial, aspirados de medula óssea e baço, em conjunto de exames hematológicos (DAGNONE; MORAIS e VIDOTTO, 2001; UENO et al, 2009).

Alguns autores citam que a identificação de mórulas intracitoplasmáticas ocorre apenas durante a fase aguda da doença, apresentando baixa sensibilidade, visto que nas fases subclínica e crônica a visualização das mórulas fica prejudicada devido a baixa parasitemia, e devido a possibilidade de encontrar outras inclusões intracitoplasmáticas não relacionadas a *E.canis* (ALBERNAZ et al, 2007; UENO et al, 2009; CARLOS et al, 2011).

O encontro das mórulas é algo extremamente difícil, pois a proporção de células infectadas pode ser menor do que 1% e nos casos de ocorrência natural da doença é visto em menos de 4% dos animais submetido á pesquisa (BARK; HARRUS e WANER, 1997 apud MANOEL, 2010; DAGNONE; MORAIS; VIDOTTO, 2001). Em casos crônicos, quando a pancitopenia é o principal sintoma referente à doença, a pesquisa das mórulas deve ser

realizada em aspirado citológico de linfonodo ou medula óssea (MYLONAKIS et al, 2003 apud MANOEL, 2010).

2.5.2 CULTIVO CELULAR

Nesse método, o diagnóstico é realizado através do isolamento e cultivo das bactérias em linhagem celular estabelecida (DH 82) (COHN, 2003 apud MANOEL, 2010). Contudo, o crescimento de *E. canis* em cultivo celular é lento, sendo necessários cerca de 30 a 70 dias para se obter o isolamento primário e a demonstração por técnicas de imunofluorescência da presença do microrganismo nas células cultivadas. A necessidade de tantos dias para diagnosticar o agente torna este método de diagnóstico inviável (HARRUS; WANER, 2010 apud MANOEL, 2010).

2.5.3 PCR

A criação de técnicas de biologia molecular (PCR – polymerase chain reaction) permitiu a identificação de material genético de *E. canis* (MANOEL, 2010). De acordo com Wen et al (1997 apud MANOEL, 2010) fragmentos do gene 16SrRNA são extraídos e amplificados através da utilização de iniciadores específicos, sob condições padronizadas de amplificação.

O material amplificado representa a presença de material genético do microrganismo do gênero *Ehrlichia* sp. Uma segunda reação (Nested-PCR) é realizada através de iniciadores específicos que permitem a visualização da espécie envolvida, no caso específico *Ehrlichia canis*.

Segundo McBride et al (1996 apud MANOEL, 2010) e Aguiar et al (2007), uma série de outras técnicas foram desenvolvidas, como a amplificação de outras regiões do gene 16SrRNA, hibridização e quimiluminescência, e PCR seguido de sequenciamento do fragmento para a identificação da espécie.

O DNA contendo erlíquias já foi detectado em amostras de sangue periférico, aspirados de baço e medula óssea (HARRUS et al, 2004 apud MANOEL, 2010), soro sanguíneo (MYLONAKIS et al, 2009 apud MANOEL, 2010), e inclusive a partir de tecidos macerados provindos do cérebro,

cerebelo, pulmão, fígado, vesícula biliar, estômago, intestinos, baço, rins, linfonodos e medula óssea (RUNGSIPIPAT et al, 2009 apud MANOEL, 2010). Ueno et al (2009) e Manoel (2010) descrevem a PCR como uma técnica de alta sensibilidade e especificidade em animais infectados, ainda que em baixas concentrações do microrganismo na circulação sanguínea, da ordem de 1 fg de DNA genômico, aproximadamente cinco organismos de *E.canis*.

A PCR pode ser empregada tanto na fase aguda como na fase crônica (BARK, HARRUS, 1997; HASEGAWA, 2005; MCBRIDE et al, 1996; WANER, 1997 apud MANOEL, 2010). Durante a fase aguda, o diagnóstico pode ser realizado através de amostra de sangue periférico, o DNA erliquial é detectado a partir do quarto dia após a infecção. Ao contrário do teste de IFI, que a mesma amostra pode fornecer resultados negativos em razão do período de soroconversão de até 15 dias (MYLONAKIS et al, 2009 apud MANOEL, 2010).

Durante situações como tratamento incompleto ou a resistência natural do hospedeiro, o microrganismo pode se limitar à localização esplênica. Devido a essas condições, a procura do agente deve ser feita através de aspirado do baço, linfonodo ou medula óssea (HARRUS et al, 2004 apud MANOEL, 2010).

Segundo Baneth et al (2009, apud MANOEL, 2010) a PCR não é um teste indicado para acompanhamento de esterilização da infecção após tratamento, pois há relatos de que a PCR resulta em negativo após aproximadamente nove dias do início da terapia. De acordo com esse dado, quando a PCR tornar-se positiva após realização de tratamento, significa persistência da infecção. Resultados negativos podem significar esterilização da infecção, assim como persistência de infecção residual no baço ou na medula óssea (HARRUS et al, 2004 apud MANOEL, 2010).

Quando a PCR for utilizada para monitorar o tratamento da erliquiose, ela deve ser realizada duas semanas após o tratamento. Caso o resultado seja positivo significa persistência da infecção, sendo necessário realizar novo ciclo de tratamento. Se após novo teste, continuar positivo, deve ser alterado o medicamento por novo antimicrobiano. Se o resultado negativar em qualquer um dos momentos, o teste deve ser repetido em dois meses (NEER et al, 2002 apud MANOEL, 2010).

O animal é considerado livre da infecção quando dois testes sequenciais com resultados negativos são realizados, porém algumas vezes, pode ocorrer

sequestro do microrganismo no baço. Diversos autores recomendam a união entre IFI e PCR para otimização do diagnóstico da EMC (MANOEL, 2010).

2.5.4 IMUNOFLUORESCÊNCIA INDIRETA

A imunofluorescência indireta é o teste sorológico mais utilizado para diagnosticar a doença e também na avaliação da eficácia do tratamento após o uso de antimicrobianos como doxiciclina, tetraciclina, dipropionato de imidocarb e outros protocolos antimicrobianos. Títulos superiores ou iguais a 1:40 são estimados como evidência de exposição (O'CONNOR et al, 2006 apud MANOEL, 2010; TAYLOR; COOP e WALL, 2010).

Segundo Silva et al (2010), os antígenos utilizados para a detecção do diagnóstico são procedentes do cultivo de células infectadas com *E.canis*, podendo ocorrer a detecção de anticorpos precoces em até sete dias pós-infecção, embora a maioria dos cães se tornam soropositivos após 28 dias da infecção.

A execução de dois testes consecutivos em um intervalo de 1-2 semanas é indicada, sendo que um aumento de quatro vezes no título de anticorpos é indicativo de infecção ativa (TAYLOR; COOP e WALL, 2010). Se o tratamento proceder de forma correta, os títulos de anticorpos se apresentam inferiores, tornando-se indetectáveis em uma média de 6 a 12 meses. Após o tratamento, altos níveis de anticorpos ou níveis semelhantes ao início da terapia representam persistência da infecção mesmo que em testes moleculares o resultado seja negativo (MANOEL, 2010).

De acordo com Taylor; Coop e Wall (2010) a reatividade sorológica cruzada pode dificultar o diagnóstico, porém Ettinger e Feldman (2004) contestam essa afirmação, dizendo que o teste da IFI é um teste extremamente sensível e que não houve relatos de reação cruzada sorológica com *E. equi*, *R. rickettsii*, *B. canis*, *E. platys*.

Segundo Manoel (2010), o teste de Imunofluorescência Indireta (IFI) apresenta facilidade em sua execução, e seria ideal se fosse amplamente distribuído em laboratórios de diagnóstico veterinário para o acompanhamento da resposta ao tratamento realizado e eliminação da infecção, sem precisar de

testes moleculares. É indicado também para interpretação de reinfecção, que corresponde a rápida elevação de títulos de anticorpos.

2.5.5 ELISA

O teste de ELISA é um método de diagnóstico através de imunossorventes ligados a enzima (ELISA) para anticorpos anti *E.canis* (TAYLOR; COOP e WALL, 2010). Por se tratar de um teste qualitativo, indica apenas infecção presente ou passada, não avalia a ascensão ou declínio de títulos de anticorpos (MANOEL, 2010).

Testes rápidos de ELISA foram criados para uso comercial, pois devido a sua rapidez no diagnóstico, são amplamente utilizados por clínicos (TAYLOR; COOP e WALL, 2010).

2.5.6 ALTERAÇÕES HEMATOLÓGICAS

As alterações hematológicas frequentemente encontradas em cães com erliquiose são anemia não regenerativa, trombocitopenia e leucopenia. A anemia normocítica normocrômica é observada duas semanas após a inoculação do agente. A trombocitopenia é a alteração mais constante, podendo ser encontrada em todas as fases da doença (ALBERNAZ et al, 2007; ETTINGER e FELDMAN, 2004; GREENE,2006).

Os mecanismos envolvidos nesse processo são destruição de plaquetas por mecanismos autoimunes e possivelmente causada pelo linfócito T citotóxico, diminuição da meia-vida durante a fase aguda e queda da produção durante a fase crônica (ALBERNAZ, 2007; GREENE,2006; TAYLOR; COOP e WALL, 2010), podendo ainda ocorrer sangramento em animais infectados mesmo com contagens de plaquetas normais, aumentadas ou moderadamente suprimidas (ETTINGER e FELDMAN, 2004).

A leucopenia pode ocorrer entre três a quatro semanas pós-inoculação, com diminuição de neutrófilos segmentados, eosinófilos, linfócitos e com discreta monocitose durante o decorrer da doença, porém é mais expressiva durante a fase crônica (ALBERNAZ et al, 2007).

Carlos et al (2011) relatam que a trombocitopenia e anemia são os achados laboratoriais de anormalidades hematológicas de cães naturalmente ou experimentalmente infectados. Achados como linfocitose intensa, acompanhada por linfócitos reativos ou atípicos foram associados à erliquiose. (ETTINGER e FELDMAN, 2004).

O exame de medula óssea hipocelular revela de um modo geral, graus variados de supressão das séries eritróide, mielóide e megacariocítica. O achado mais frequente de medula óssea em cães com erliquiose é a plasmocitose (ETTINGER e FELDMAN, 2004).

O Teste de Coombs positivo indica lesão autoimune, em razão de eritrócitos circulantes, justificando uma crise hemolítica aguda em alguns animais com erliquiose. Nesse caso, a anemia regenerativa pode ser encontrada, porém ela pode ser observada em um maior número de casos na fase crônica da doença. (ETTINGER e FELDMAN, 2004).

2.5.6.1 Fase aguda

Durante a fase aguda, o número de leucócitos pode variar. A leucopenia é um dado importante, e é mais característico durante essa fase da doença, sendo a diminuição de leucócitos justificada por mecanismos imunológicos. Em consequência da leucopenia, ocorrem outras alterações importantes e características referentes à fase aguda, que são: linfopenia e eosinopenia (ALBERNAZ et al, 2007). O número de monócitos também é bastante variável.

2.5.6.2 Fase assintomática

Durante a fase subclínica, a trombocitopenia é discreta, outra alteração comum a essa fase é a pancitopenia grave resultante de uma medula óssea hipocelular imunossuprimida (TAYLOR; COOP e WALL, 2010).

2.5.6.3 Fase crônica

De acordo com Albernaz et al, 2007, a pancitopenia é característica na fase crônica da doença, e provavelmente causada por supressão da medula óssea, com déficit de produção de células sanguíneas.

2.5.7 ALTERAÇÕES BIOQUÍMICAS

Há uma série de alterações bioquímicas associadas á erliquiose, relacionadas ou não ao comprometimento renal e/ ou hepático, como hipoalbuminemia, aumento de compostos nitrogenados não protéicos e enzimas hepáticas.

A hipoalbuminemia pode ocorrer em qualquer fase da doença, provavelmente devido a consequências de anorexia, diminuição de ingestão de proteínas, perda de sangue para fluidos inflamatórios edematosos. Pode também estar associada à injúria hepática ou renal crônica, que podem ocorrer tanto na fase aguda quanto na fase crônica da EMC (ETTINGER e FELDMAN, 2004; SANTARÉM et al, 2008).

Por outro lado, em um estudo com cães experimentalmente infectados, a hipoalbuminemia foi provocada por perda renal e não por mau funcionamento hepático (SANTARÉM et al, 2008).

As enzimas Alanina aminotransferase (ALT) e Fosfatase alcalina (FA) são marcadores de doença hepática, que da mesma forma são encontradas em cães com erliquiose (TAYLOR; COOP e WALL, 2010). A FA não possui importância como indicador de animais com erliquiose, pois é indicativa preferencialmente de colestase. A ALT é um marcador da fase aguda da erliquiose, possui atividade veloz, uma vez que altas concentrações podem retornar a normalidade dentro de 24 horas. Não é possível excluir injúria hepática durante a fase crônica da doença (SANTARÉM et al, 2008).

O aumento de ureia provavelmente está relacionado às alterações no metabolismo de nitrogênio, como aumento do catabolismo proteico relacionado à infecção e febre, absorção gastrintestinal de sangue, trauma e ingestão de quantidades excessivas de proteínas (SANTARÉM et al, 2008). Segundo

Santarém et al (2008), o aumento da ureia bem como de ALT são marcadores de quadro agudo da doença.

Já a creatinina se revelou um marcador de doença da fase crônica, sugerindo cronificação da lesão renal, devido à injúria da membrana basal dos glomérulos por aumento de anticorpos e deposição de imunocomplexos (SANTARÉM et al, 2008).

Em um estudo realizado por Santarém et al (2008), com o objetivo de avaliar as alterações bioquímicas, verificou-se que a enzima alanino aminotransferase (ALT) apresentou-se em níveis superiores, acima dos adotados como referência, em animais não pancitopênicos. Ou seja, o aumento da ALT está relacionado com a doença durante a fase aguda, enquanto o da creatinina ocorreu em animais com pancitopenia, relacionado com a doença na fase crônica.

2.5.8 ALTERAÇÕES CLÍNICAS E EPIDEMIOLOGIA

A EMC é caracterizada por manifestações clínicas multissistêmicas, com sintomas que variam de acordo com a fase da doença. Os sintomas observados com maior frequência são letargia, anorexia, febre, prostração, linfadenomegalia, esplenomegalia, trombocitopenia, distúrbios hemorrágicos de graus variáveis (LABRUNA e MACHADO, 2006; SILVA et al, 2010).

Residência em locais sabidamente endêmicos ou viagens para tais locais, e antecedentes de infestação por carrapatos colaboram para a suspeita da doença (TAYLOR; COOP e WALL, 2010).

No Brasil, essa enfermidade é considerada endêmica em áreas urbanas (LABRUNA e PEREIRA, 2001; AGUIAR et al, 2007), sendo importante ressaltar que devido a existência de infecção subclínica e crônica, um cão pode ser transportado de uma região endêmica para uma não-endêmica, sem suspeitar que ele esteja infectado com *E. canis* (ETTINGER e FELDMAN, 2004; PAZ e SILVA et al, 2009).

2.6 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

UENO et al (2009) citam que *Anaplasma platys* e *Babesia canis* também podem causar trombocitopenia em cães, o que justificaria a necessidade de excluir a possibilidade de ocorrência desses parasitas e de outras causas de diminuição de plaquetas, antes de um diagnóstico definitivo.

2.7 PROGNÓSTICO

O prognóstico em casos de infecção aguda e subclínica, na maioria das vezes, é bom; contudo, em infecções crônicas é de reservado a mau (MANOEL, 2010; TAYLOR, COOP E WALL, 2010). Quando associado à hemorragia ou infecção concomitante, podem colaborar para o óbito em cães cronicamente infectados mesmo após início de terapia (ETTINGER e FELDMAN, 2004; GREENE, 2006).

De acordo com Shipov et al (2000 apud MANOEL, 2010), o mau prognóstico foi associado com aqueles animais que apresentam importante leucopenia (leucócitos totais $<0,93 \times 10^3 / \mu\text{L}$), ou anemia (hematócrito $<11,5\%$), ou pancitopenia acentuada (plaquetas $<50 \times 10^3 / \mu\text{L}$, leucócitos totais $<4 \times 10^3 / \mu\text{L}$, hematócrito $<25\%$), ou seja, alterações hematológicas que correspondem a fase crônica da doença.

Além disso, tendência a hemorragia e complicações, como infecções secundárias, são fatores que indicam um mau prognóstico e são responsáveis por óbitos (GREENE, 2006; HARRUS et al, 1997 apud MANOEL, 2010; TAYLOR, COOP E WALL, 2010).

2.8 TRATAMENTO

O sucesso do tratamento envolve o diagnóstico precoce que, preferencialmente, deve ser feito durante a fase inicial da doença, para melhorar o prognóstico (SANTARÉM et al, 2008). A doxiciclina é o medicamento de eleição para o tratamento da Erliquiose Monocítica Canina (NEER et al, 2004 apud MANOEL, 2010), porém a dose do medicamento é variável entre os estudiosos do assunto.

Ettinger e Feldman (2004) afirmam que a doxiciclina (5mg/kg duas vezes ao dia, durante 21 dias) ou a tetraciclina são recomendadas para o tratamento da EMC, mas que terapias de suporte como fluidos, vitaminas, esteroides anabólicos, transfusão sanguínea, podem também ser necessárias no caso de alguns cães.

Taylor; Coop e Wall (2010) relatam o uso de doxiciclina na dose de 10 mg/kg uma vez ao dia ou 5 mg/kg duas vezes ao dia por via oral, durante um período de no mínimo 3 semanas para tratar a doença durante a fase aguda. Na maioria dos casos, ocorre melhora clínica em 24-72 horas após início da terapia medicamentosa. Em casos de fase subclínica ou crônica, pode ser necessário o uso do medicamento por um tempo prolongado (MANOEL, 2010).

De acordo com a literatura, há outras drogas que podem ser instituídas no tratamento, incluindo dipronionato de imidocarb, associado ou não a doxiciclina (SAINZ et al, 2000 apud MANOEL, 2010), o cloridrato de tetraciclina (22 mg/kg) porém com resultados não muito satisfatórios (PAZ E SILVA et al, 2009), oxitetraciclina (25mg/kg), e cloranfenicol (50 mg/kg) (TAYLOR; COOP e WALL, 2010). A epistaxe pode ser controlada com epinefrina ou fenilepinefrina, causando a vasoconstrição dos vasos sanguíneos nasais. Como os cães costumam apresentar anorexia, pode-se utilizar vitaminas do complexo B, diazepam intravenoso ou retal a 5 mg, cerca de dez minutos antes de oferecer alimento, pois são ótimos estimulantes de apetite. (CÔRREA e CÔRREA, 1992).

Mesmo após o tratamento, os títulos de anticorpos podem permanecer elevados por meses ou até anos, e a sua persistência pode indicar uma excessiva resposta imune ou tratamento ineficaz. Um fator que demonstra

eliminação da riquetsia é a queda progressiva da concentração de gamaglobulinemia (TAYLOR; COOP e WALL, 2010).

A infecção não confere imunidade permanente, cães tratados prévia e efetivamente contra a EMC podem se reinfectar quando expostos a carrapatos infectados (ETTINGER e FELDMAN, 2004; MANOEL, 2010; TAYLOR; COOP e WALL, 2010). Atualmente, o critério utilizado para indicar a resolução do quadro clínico é através da normalização das alterações hematológicas (MANOEL, 2010).

2.9 PREVENÇÃO E CONTROLE

Como ainda não há vacinas disponíveis para prevenir a infecção por *E.canis*, o controle dos carrapatos vetores continua fazendo parte das medidas importantes para evitar o aparecimento da doença (ETTINGER e FELDMAN, 2004; TAYLOR; COOP e WALL 2010). Segundo estudos, os cães não desenvolvem imunidade contra o parasitismo pelo *R. sanguineus*, agindo como hospedeiro em qualquer estágio parasitário do carrapato (LABRUNA e PEREIRA, 2001).

O controle pode ser realizado de diversas maneiras: promovendo dedetização das áreas mais frequentadas e quintais dos cães, aplicação de produtos carrapaticidas nas residências, aplicação de tratamentos curativos e preventivos nos cães. Os produtos carrapaticidas devem ser aplicados de acordo com o preconizado pelo fabricante para aumentar a sua eficácia (LABRUNA e PEREIRA, 2001).

Ao se tratar de um episódio de infestação por carrapatos, apenas 5% estariam no cão, e 95% em vida livre no ambiente. O tratamento realizado com carrapaticidas cuja ação ocorre apenas nos que estão sobre o cão, apresenta baixa ou nenhuma eficácia na população dos carrapatos, que em sua maioria encontram-se no ambiente. Ao controlar uma infestação é preciso utilizar produtos que ajam tanto nos animais quanto no ambiente. (LABRUNA e PEREIRA, 2001).

Uma maneira de controlar a infestação no ambiente quando se tratar de canis pequenos, quintais, casinhas e interior de residências, é através da dedetização com produtos a base de piretróides. A aplicação de produtos três a

quatro vezes em um intervalo de 14 dias podem ser suficientes para a eliminação do *R. sanguineus* quando não houver outras áreas infestadas a serem tratadas por perto.

É importante ressaltar que o carrapato, ao finalizar a hematofagia, possui o hábito de subir pelas paredes e muros. De acordo com esse dado, os produtos carrapaticidas usados no ambiente, devem ser aplicados nas paredes dos locais onde o cão frequenta, pois dificilmente esses carrapatos são encontrados no solo. No animal, deve ser feita aplicação de produtos carrapaticidas que agem de forma curativa e preventiva, realizado de acordo com o preconizado pelo fabricante para aumentar a eficácia do produto (LABRUNA e PEREIRA, 2001).

Os acaricidas tópicos mais comuns são amitraz, fipronil e piretrinas, que quando utilizados de acordo com as instruções, são efetivos. Agem visando o vetor e o ciclo de vida do carrapato, e conseqüentemente possuem efeito sobre a transmissão de hemoparasitas (TAYLOR; COOP e WALL, 2010).

A ação desses produtos ocorre por meio de reguladores de crescimento do inseto, através da intervenção dos hormônios necessários para a alimentação e o desenvolvimento do artrópode. São exemplos: os piretróides sintéticos que inibem o nervo de excitação e o Fipronil que age nos receptores GABA, ambos causando hiperexcitação nos nervos dos carrapatos (BERRADA e TELFORD, 2010).

2.10 CONCLUSÃO

A erliquiose monocítica canina é causada por uma riquetsia denominada *Ehrlichia canis*. A transmissão do patógeno pode ocorrer através do repasto sanguíneo por ninfas e/ou adultos do carrapato *Rhipicephalus sanguineus* (natural) ou por meio de sangue infectado obtido por transfusão sanguínea ou injeções contendo o parasita (acidental).

O carrapato *Rhipicephalus sanguineus* é o principal vetor e reservatório do agente causador da doença, sendo o clima um fator muito importante para sua disseminação. O cão doméstico é o hospedeiro mais importante para manutenção da população de carrapatos, e em ambiente urbanizado eles são mais susceptíveis a erliquiose.

Doença de ocorrência mundial, a erliquiose tem sua ocorrência associada à distribuição do *Rhipicephalus sanguineus*. No Brasil, em áreas urbanas, é considerada uma doença endêmica, uma vez que essa espécie de carrapato é encontrada quase que exclusivamente nesses locais.

A EMC possui sintomas multissistêmicos, variáveis dependendo da fase que o animal se encontra, órgãos envolvidos, severidade da infecção, resposta do hospedeiro, cepa de erlíquia envolvida, presença de infecções concomitantes com outras erlíquias ou outros microorganismos transmitidos pelo mesmo vetor. As fases da doença são classificadas em aguda, assintomática (subclínica) e crônica. É muito difícil diagnosticar a fase que o animal se encontra, pois as manifestações clínicas e alterações hematológicas são muito parecidas.

Atualmente, existem diversas maneiras de se diagnosticar a doença, como por exemplo: combinação de sinais clínicos, alterações hematológicas, pesquisa de mórula ou corpúsculos em esfregaço sanguíneo, achados citológicos, testes sorológicos e técnicas moleculares.

Os testes sorológicos (ELISA, IFI) são os mais usados pelos veterinários e sua utilização conjunta confere a otimização do diagnóstico da EMC, além de servir para a avaliação de eficácia do tratamento. Atualmente na rotina hospitalar, inclusive devido as condições financeiras dos proprietários, o diagnóstico quase sempre é feito através das manifestações clínicas e alterações hematológicas, onde o achado mais frequentemente observado e relacionado com a doença é a trombocitopenia.

O prognóstico é variável de acordo com a fase da doença, durante a fase aguda e assintomática, o prognóstico na maioria das vezes é bom, porém durante a fase crônica e quando é associada a outra doença e distúrbios hemorrágicos o prognóstico é denominado reservado a mau. Nos casos mais avançados, principalmente durante a fase crônica, o animal necessita de hospitalização, cuidados intensivos e gastos, mesmo com a pequena chance de recuperação. Portanto é muito importante o conhecimento sobre o prognóstico do paciente, e adoção de medidas necessárias para cada paciente.

O sucesso do tratamento envolve diagnóstico precoce, que preferencialmente deve ser feito durante a fase inicial da doença. Ainda não há vacinas disponíveis para prevenir a infecção da doença, e o controle dos

carrapatos continua sendo uma das medidas mais importantes para evitar o aparecimento da doença.

REFERÊNCIAS

AGUIAR, Daniel M.; SAITO, Tais B.; HAGIWARA, Mitika K.; MACHADO, Rosangela Z.; LABRUNA, Marcelo B. Diagnóstico sorológico de erliquiose canina com antígeno brasileiro de *Ehrlichia canis*. **Ciência rural**, Santa Maria, v.37, n.003, p.792-802, maio-junho, 2007

ALBERNAZ, Antonio P.; MIRANDA, Farlen J. B.; JR, Orlando, A.M.; MACHADO, Josias A. ; FAJARDO, Hugo V. Erliquiose canina em Campos dos Goytacazes, Rio de Janeiro, Brasil. **Ciência Animal Brasileira**, Rio de Janeiro, v.8, n.4, p.799-806, out/dez,2007

BERRADA, Zenda, L; TELFORD, Sam R. Burden of tick-borne infections on American companion animals, **Top Companion Anim Med.**, v.24, n.4, p.175-181, nov, 2010.

BREITSCHWERDT, Edward B. As Riquetsioses. In:ETTINGER, Stephen J; FELDMAN,Edward C.; **Tratado de Medicina Interna Veterinária: doenças do cão e do gato**, vol.1, 5ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2004.

CARLOS, R; CARVALHO, F; WENCESLAU, A; ALMOSNY, N; ALBUQUERQUE, G. Risk factors and clinical disorders of canine ehrlichioses in the South of Bahia, Brazil, Estado de São Paulo, Brasil. **Rev. Bras. Parasitol. Vet.**, Jaboticabal,v.20,n.3,p.210-214,jul-set,2011.

CORRÊA,Walter M; CORRÊA, Célia N. M. **Enfermidade infecciosas dos mamíferos domésticos**. 2ed. Medsi Editora Médica e Científica Ltda, cap. 48, p. 477 - 486,1992.

DAGNONE ,Ana S.; MORAIS, Hélio S.A.; VIDOTTO,O. Erliquiose nos animais e no homem. **Semina: Ci. Agrárias**, Londrina,v.22, n.2, p.191-201, jul/dez. 2001.

GREENE, C. E. **Infectious Diseases of the dog and cat**. 3ed. Philadelphia: Saunders, cap.28, p.1-58, 2006.

GUGLIELMONE, Alberto A.; SZABÓ, Matias P.J; MARTINS, João R.S; ESTRADA-PEÑA, A. Diversidade e importância de carrapatos na sanidade animal. p.115-123. In: BARROS-BATTESTI, Darci M.; ARZUA, Márcia; BECHARA, Gervásio.H; Carrapatos de importância Médico-Veterinária da Região Neotropical : Um guia ilustrado para identificação de espécies. Vox/ICTTD-3/Butantan, São Paulo, 2006

LABRUNA, Marcelo.B et al. A preliminary investigation of *Ehrlichia* species ticks, humans, dogs, and capybaras from Brazil. **Veterinary Parasitology**, v.143, n.2, p.189-95, 2007

LABRUNA, Marcelo B.; MACHADO, Rosangela Z. Agentes transmitidos por carrapatos na Região Neotropical. In: BARROS-BATTESTI, Darci M.; ARZUA, Márcia; BECHARA, Gervásio.H; Carrapatos de importância Médico-Veterinária da Região Neotropical : Um guia ilustrado para identificação de espécies. Vox/ICTTD-3/Butantan, São Paulo, 2006

LABRUNA, Marcelo B.; PEREIRA, Marcelo C. Carrapato em cães no Brasil. **Clínica Veterinária**, Ano VI, n. 30, p. 24-32, janeiro-fevereiro, 2001

MANOEL, Camisa S. **Alterações clínicas, hematológicas e sorológicas de cães infectados por *Erlichia canis***. 2010.65f.Dissertação (Programa de Pós Graduação) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

PAZ E SILVA, Flávio M.; TEIXEIRA, Miriam N.; LOPES, Raimundo S.; ARAÚJO JÚNIOR, João P. Erlichioses. **Veterinária e Zootecnia**, v.16, n.2, p.290-302, jun, 2009.

SANTARÉM, Vamilton A.; JOSÉ, Melina D.; LAPOSY, Cecília B. Alterações bioquímicas em cães citopênicos e não citopênicos com ehrliquiose. **Semina: Ciências Agrárias**, Londrina, v.29, n.4, p.845-852, out/dez. 2008

SILVA, José N.; ALMEIDA, Arleana B. P.F.; SORTE, Eveline C. B. S.; FREITAS, Agrádia G. F.; SANTOS, Luana G. F.; AGUIAR, Daniel M.; SOUSA, Valeria R. F. Soroprevalência de anticorpos anti-*Ehrlichia canis* em cães de Cuiabá, Mato grosso, Estado de São Paulo, **Ver. Bras. Parasitol. Vet.**, Jaboticabal, v.19, n.2, p.108-111, abri-jun.2010

SPOLIDORO, Mariana G.; LABRUNA, Marcelo B.; MACHADO, Rosangela Z.; FILHO, Jonas M.; ZAGO, Augusto M.; DONATELE, Dirlei M.; PINHEIRO, Sônia R.; SILVEIRA, Iara.; CALIARI, Késia M.; YOSHINARI, Natalino H. Survey for Tick-Borne Zoonoses in the State of Espírito Santo, Southeastern Brazil, **Am. J. Trop. Med. Hyg**, v.83, n.1, p.201-206, 2010

TAYLOR, M.A.; COOP, R.L; WALL, R.L. **Parasitologia Veterinária**. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010

UENO, Tatiana E. H.; AGUIAR, Daniel M.; PACHECO, Richard C.; RICHTZENHAIN, Leonardo J.; RIBEIRO, Marcio G.; PAES, Antonio C.; MEGID, Jane; LABRUNA, Marcelo B. *Ehrlichia canis* em cães atendidos em hospital veterinário de Botucatu, Jaboticabal, **Rev. Bras. Parasitol. Vet.**, v.18, n.3, p.57-61, jul,-set. 2009