

BMJ Best Practice

Erliquiose e anaplasmosose

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

| | |
|--|-----------|
| Resumo | 3 |
| Fundamentos | 4 |
| Definição | 4 |
| Epidemiologia | 4 |
| Etiologia | 5 |
| Fisiopatologia | 5 |
| Classificação | 6 |
| Prevenção | 8 |
| Prevenção primária | 8 |
| Rastreamento | 8 |
| Prevenção secundária | 8 |
| Diagnóstico | 9 |
| Caso clínico | 9 |
| Abordagem passo a passo do diagnóstico | 9 |
| Fatores de risco | 12 |
| Anamnese e exame físico | 13 |
| Exames diagnóstico | 16 |
| Diagnóstico diferencial | 18 |
| Critérios de diagnóstico | 19 |
| Tratamento | 21 |
| Abordagem passo a passo do tratamento | 21 |
| Visão geral do tratamento | 21 |
| Opções de tratamento | 23 |
| Acompanhamento | 26 |
| Recomendações | 26 |
| Complicações | 26 |
| Prognóstico | 28 |
| Diretrizes | 29 |
| Diretrizes de diagnóstico | 29 |
| Diretrizes de tratamento | 29 |
| Recursos online | 30 |
| Referências | 31 |
| Imagens | 42 |
| Aviso legal | 44 |

Resumo

- ◇ Todos os tipos de erliquiose e anaplasnose humanas são doenças de notificação compulsória nacionalmente.
- ◇ A sazonalidade se deve à probabilidade mais elevada de exposição/picada de carrapatos quando as pessoas passam mais tempo ao ar livre nos meses mais quentes.
- ◇ O diagnóstico presuntivo é feito em pacientes com potencial exposição a carrapatos/picada de carrapato comprovada em combinação com febre e outros sintomas constitucionais característicos associados a leucopenia e/ou trombocitopenia e testes da função hepática elevados. A sorologia ou a reação em cadeia da polimerase confirmam o diagnóstico.
- ◇ O tratamento com antibióticos deve ser iniciado imediatamente caso haja suspeita clínica do diagnóstico. A doxiciclina é o medicamento de primeira escolha.

Definição

As infecções de leucócitos transmitidas por carrapato, cuja incidência vem aumentando, são causadas mais comumente por 3 diferentes bactérias gram-negativas da família Anaplasmataceae: *Ehrlichia ewingii*, *E. chaffeensis* e *Anaplasma phagocytophilum*. Um agente parecido com *Ehrlichia muris* (EMLA) também causa infecção sintomática e é a forma de erliquiose humana mais reconhecida recentemente. O tipo de infecção que se desenvolve depende da bactéria que causa a infecção, e inclui erliquiose monocitotrópica/monocítica humana (EMH), anaplasmosse granulocitotrópica/granulocítica humana (AGH) e erliquiose ewingii humana. As manifestações clínicas de cada tipo geralmente são as mesmas. Esta monografia trata somente da infecção humana. [\[CDC: Ehrlichiosis\]](#) [\[CDC: Anaplasmosis\]](#)

Epidemiologia

A erliquiose e a anaplasmosse apresentam uma distribuição sazonal que coincide com a maior atividade dos carrapatos (nos EUA, por exemplo, de abril a setembro), embora seja possível observar infecções em outros meses com menos frequência.

Erlíquiose monocitotrópica/monocítica humana (EMH)

- A vigilância passiva de 2008 a 2012 indica uma incidência anual média de 3.2 casos por milhão de pessoas.[\[13\]](#) No entanto, acredita-se que a incidência e a prevalência sejam grosseiramente subestimadas, pois estudos revelaram uma incidência de 330 a 414 casos por 100,000 habitantes por ano,[\[14\]](#) [\[15\]](#) com estudos de soroprevalência mostrando a presença de anticorpos antierliquiais em cerca de 12.5% da população.[\[16\]](#) [\[17\]](#)
- Nos EUA, a EMH ocorre sobretudo nos estados do centro-sul e do sudeste, embora haja relatos de casos em quase todos os estados de acordo com a distribuição do vetor da *Ehrlichia chaffeensis*, o carrapato-estrela (*Amblyomma americanum*). O carrapato do cão americano (*Dermacentor variabilis*) também é um possível vetor. A EMH também foi documentada fora dos EUA (por exemplo, Camarões, Coreia do Sul).[\[18\]](#)
- O principal reservatório zoonótico nos EUA é o veado do rabo branco.
- O agente parecido com *Ehrlichia muris* (EMLA) causa uma apresentação similar a EMH.

Anaplasmosse granulocitotrópica/granulocítica humana (AGH)

- A vigilância passiva de 2008 a 2012 indica uma incidência anual média de 6.3 casos por milhão de pessoas.[\[19\]](#) No entanto, é provável que haja sub-registro, pois estudos revelaram uma incidência de 24 a 58 casos por 100,000 pessoas por ano, e estudos de soroprevalência mostraram que 14.9% da população apresentava anticorpos de antianaplasma.[\[20\]](#)
- Nos EUA, a AGH ocorre sobretudo nos estados do nordeste, centro-oeste setentrional e costa noroeste do Pacífico, de acordo com a distribuição do vetor do *Anaplasma phagocytophilum*, o carrapato de veados, também conhecido como carrapato de patas pretas ou carrapato de ursos (*Ixodes scapularis* ou *I. pacificus*). A AGH foi relatada na Europa e na Ásia.
- O principal reservatório zoonótico nos EUA é o camundongo-de-patas-brancas.

- Essa espécie de carrapato em particular também abriga *Borrelia burgdorferi*, *Babesia microti* e o vírus da encefalite transmitida por carrapato, 3 agentes infecciosos que podem coexistir com *A. phagocytophilum* dentro do vetor e causar infecções duplas em humanos.

Erliquiose ewingii humana

- A vigilância passiva de 2008 a 2012 indica uma incidência anual média de 0.04 caso por milhão de pessoas.^[13]
- *E. ewingii* não foi isolada em cultura até o momento. Ela parece ser menos virulenta que *E. chaffeensis*, mas o carrapato vetor e o hospedeiro zoonótico são os mesmos de *E. chaffeensis*; assim, a distribuição é semelhante.

Etiologia

A erliquiose e a anaplasmoses são infecções zoonóticas transmitidas por carrapatos que são mantidas na natureza em um ciclo que envolve um carrapato artrópode que morde um hospedeiro mamífero.

Os principais organismos causadores são:

- *Ehrlichia chaffeensis*: a causa da erliquiose monocitotrópica/monocítica humana (EMH)^[2]
- *Anaplasma phagocytophilum*: a causa da anaplasmoses granulocitotrópica/granulocítica humana (AGH)^[3]
- *E. ewingii*: a causa da erliquiose ewingii humana.^[4]

Existem duas outras bactérias nessa família que foram associadas esporadicamente à doença humana: *Neorickettsia sennetsu* e *E. canis*, o agente etiológico da erliquiose canina. Desde 2009, foram identificados mais dois patógenos associados a casos em humanos: agente parecido com *Ehrlichia muris* (EMLA) e *Candidatus neorickettsia mikurensis*.

O carrapato-estrela (*Amblyomma americanum*) é o vetor primário de *E. chaffeensis* e *E. ewingii* nos EUA, enquanto a *A. phagocytophilum* é transmitida pelo carrapato de patas pretas (*Ixodes scapularis*) e pelo carrapato de patas negras ocidental (*Ixodes pacificus*). [\[Centers for Disease Control and Prevention: tick ID\]](#)

Houve 4 casos de *Anaplasma phagocytophilum* relacionados a transfusão até o momento.^[21]

Fisiopatologia

A patogênese foi elucidada com base em estudos in vitro usando células hematopoiéticas derivadas de animais e de seres humanos e modelos animais murinos desenvolvidos para infecções crônicas e letais agudas.^{[22] [23] [24] [25] [26] [27]}

Espécies de *Ehrlichia* e *Anaplasma* são Alphaproteobacterias obrigatoriamente intracelulares que residem nos vacúolos fagossômicos em suas células-alvo, que geralmente incluem leucócitos (neutrófilos e monócitos) para espécies de *Ehrlichia* e células derivadas da medula óssea para todas as linhagens (leucócitos, eritrócitos e plaquetas) para espécies *Anaplasma*.

Em carrapatos, as bactérias são transmitidas de forma transestadial (ou seja, passa pelos seus estágios de desenvolvimento de muda larval para ninfas e de ninfas para adultos dentro do carrapato vetor). As bactérias entram no corpo humano por meio da picada de uma ninfa ou do carrapato adulto infectado;

ele precisa ficar preso à pele de 24 a 48 horas para que ocorra a infecção. A doença pode ou não ser resultado de infecção. Durante esse período, o carrapato se ingurgita com o sangue e injeta saliva infectada com bactérias no hospedeiro. Mostrou-se que glicoproteínas de *E. chaffeensis* e *A. phagocytophilum* se transportam para o núcleo das células do hospedeiro e ligam as regiões promotora e intrônica, possivelmente modulando a expressão gênica da célula do hospedeiro.[28] [29]

Erlíquiose monocitotrópica/monocítica humana (EMH)

- *E. chaffeensis* se liga à célula do hospedeiro por meio das selectinas E e L através de uma glicoproteína de 120 kD exposta à superfície.[30]
- A bactéria é internalizada por meio de endocitose mediada pelo receptor. Ela sobrevive no meio intracelular pela inibição da fusão de fagossomos com lisossomos e inibição da produção de radicais reativos de oxigênio.[31] [32] [33] A sobrevivência dentro do fagossomo requer aquisição de ferro de fontes intracelulares.[34]
- Outros mecanismos de sobrevivência dentro da célula incluem inibição das vias de sinalização da gamainterferona (via de Janus quinases e via de STAT), necessárias para a ativação dos mecanismos de destruição intracelular.[35] [36]
- Com base nos poucos dados humanos e modelos animais murinos da doença, a histopatologia está, em grande parte, relacionada à resposta imune que causa infiltrados perivasculares linfo-histiocíticos e granulomas malformados no fígado, metamorfose gordurosa microvesicular e granulomas/necrose focal no baço e no fígado.
- A medula óssea é normocelular ou hiperclular com hiperplasia mieloide; poucos casos são hipocelulares.
- Casos graves revelam pneumonite intersticial, hemofagocitose e dano alveolar difuso.
- Quando o sistema nervoso central (SNC) está envolvido, pode ser demonstrada meningoencefalite com infiltrados linfo-histiocitários perivasculares.[37] [38] [39] [40]
- No modelo animal de EMH fatal, foram demonstrados altos níveis de fator de necrose tumoral (TNF)-alfa produzidos pelos linfócitos citotóxicos T CD8.[41]

Anaplasmoze granulocitotrópica/granulocítica humana (AGH)

- *A. phagocytophilum* se une aos neutrófilos polimorfonucleares por meio da selectina P.[42] [43]
- A fusão do fagolisossoma é inibida, e a sobrevivência intracelular aumenta pela inibição da dismutase do superóxido, que diminui a concentração dos intermediários reativos do oxigênio bactericidas.[33]
- A apoptose é inibida pela estabilização das proteínas bcl-2.[44] [45] [46]
- Também foi demonstrada inibição das vias de sinalização da gamainterferona.[36]
- Histopatologicamente, podem ser demonstradas lesões inflamatórias em placas compostas de neutrófilos polimorfonucleares e de células mononucleares no fígado associadas à necrose hepatocítica focal.
- Outros focos inflamatórios podem ser demonstrados em outros órgãos, como pulmões e baço, assim como na EMH.[37] [47]

Erlíquiose ewingii humana

- A fisiopatologia em seres humanos é desconhecida; no entanto, em humanos, a célula-alvo também é um neutrófilo polimorfonuclear.

Classificação

Classificação taxonômica[1]

A organização taxonômica das bactérias na família Anaplasmataceae:

- *Ehrlichia chaffeensis*: a causa da erliquiose monocitotrópica/monocítica humana (EMH)[2]
- *Anaplasma phagocytophilum*: a causa da anaplasmoses granulocitotrópica/granulocítica humana (AGH)[3]
- *E. ewingii*: a causa da erliquiose ewingii humana.[4]

Desde 2009, foram identificados mais dois patógenos associados a casos em humanos. Agente parecido com *Ehrlichia muris* (EMLA) e *Candidatus neorickettsia mikurensis*.

Um agente parecido com *Ehrlichia muris* (EMLA) foi descrito em Minnesota, Wisconsin, Indiana, Michigan e Dakota do Norte.[5] Todos os casos relataram exposição a carrapatos em Minnesota ou em Wisconsin. Foi também descrito um modelo animal murino para essa bactéria e a histopatologia é muito similar ao que foi descrito em casos de EMH.[6] O patógeno é transmitido pelo carrapato *Ixodes scapularis*.

Foram relatados oito casos de *C. neorickettsia mikurensis* na Europa e seis deles apresentavam evidências de imunossupressão. Cinco dos pacientes se recuperaram após tratamento com doxiciclina e registrou-se uma morte. Os casos foram diagnosticados por reação em cadeia da polimerase usando primers para o gene 16S rRNA. Não foram obtidos isolados para os outros casos. O organismo pertence à família Anaplasmataceae e suas células-alvo parecem ser granulócitos circulantes.[7] [8] [9] [10] [11] As infecções também têm sido relatadas na Ásia; sete casos foram descritos na China.[12] Em agosto de 2014, foram relatados cinco casos de infecção assintomática na Polônia. Os casos foram diagnosticados por reação em cadeia da polimerase de amostras de sangue coletadas de indivíduos assintomáticos que trabalhavam em áreas arborizadas onde o *Ixodes ricinus* é prevalente.[8]

Existem duas outras bactérias nessa família que foram associadas esporadicamente à doença humana: *Neorickettsia sennetsu* e *E. canis*, o agente etiológico da erliquiose canina. Essas bactérias não são suficientemente estudadas como patógenos humanos, e não serão discutidas aqui.

Prevenção primária

Como a transmissão ocorre por meio de picadas de carrapatos, a prevenção primária se baseia em atividades que promovem evitar circunstâncias de exposição ao carrapato. As recomendações incluem:

- Usar roupas de cores claras, que permitam a visualização de carrapatos andando
- Enfiar as calças por dentro das meias
- Aplicar repelentes à base de permetrina
- Inspeccionar cuidadosamente a pele em áreas com infestação confirmada de carrapatos. Em caso de visualização de carrapatos, recomenda-se sua remoção, incluindo as peças bucais. Retirar os carrapatos com uma pinça ou fórceps próximo à pele e puxar suavemente com pressão constante e uniforme pode evitar que peças bucais continuem presas.

A profilaxia com antibióticos depois de picadas de carrapato é controversa e não foi avaliada. Estratégias de controle de carrapatos em larga escala, incluindo o uso de acarídeos (pesticidas que matam ácaros, incluindo carrapatos) mostraram ser efetivos em pequenos ensaios. Evidências anedóticas sugerem que o óleo de eucalipto-limão pode potencialmente ser usado como um repelente efetivo contra carrapatos.

Rastreamento

Estudos de soroprevalência

Os estudos de soroprevalência em populações assintomáticas revelaram a presença de anticorpos antierliquiais ou anticorpos de antianaplasma em crianças e adultos. Em algumas áreas endêmicas, a soroprevalência varia de 2% a 22% (erliquiose monocitotrófica/monocítica humana [EMH]) e de 15% a 36% (anaplasmoses granulocitotrófica/granulocítica humana [AGH]). Esses casos representam mais provavelmente infecções pregressas com *Ehrlichia* patogênica ou exposição à *Ehrlichia* não patogênica através da picada de carrapatos.^{[20] [63] [102] [103] [104] [105] [106] [107] [108]}

As populações assintomáticas não são rastreadas, pois essa é uma doença aguda sem evolução crônica conhecida em humanos, ao contrário dos hospedeiros zoonóticos, nos quais as infecções crônicas são uma regra.

Prevenção secundária

Não há necessidade de rastreamento de contatos próximos, pois não há transmissão entre seres humanos. As medidas preventivas são limitadas a fim de evitar futuras picadas de carrapatos, da mesma maneira que o descrito para prevenção primária. Não é recomendada a profilaxia com antibióticos depois de picadas de carrapatos.

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 40 anos de idade se apresenta com febre de início abrupto, cefaleia intensa, mal-estar, náuseas e vômitos. Às vezes, a febre vem acompanhada de calafrios, e não responde bem a medicamentos de venda livre. O paciente também relata dor abdominal vaga, mialgias e artralgias. O exame físico revela uma pequena lesão eritematosa arredondada nas costas com um pequeno centro escuro necrótico. Características da história social dignas de nota incluem atividades frequentes ao ar livre durante os meses de verão, incluindo jardinagem e caça.

Outras apresentações

Podem ocorrer calafrios com febre. Apresentações incomuns incluem tosse, dispneia, diarreia ou um rash em qualquer parte do corpo. Manifestações no sistema nervoso central (SNC) são raras, mas podem indicar doença grave e incluir rigidez na nuca, confusão, fotofobia, estupor ou convulsões. Pode-se observar linfadenopatia, icterícia, hepatomegalia e esplenomegalia no exame físico.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A erliquiose e a anaplasmoses apresentam um amplo diferencial devido ao comprometimento multissistêmico e à ausência de características clínicas específicas.[55] [56] O diagnóstico presuntivo pode ser feito em todos os pacientes com potencial exposição a carrapatos/picada de carrapatos comprovada em combinação com febre de início abrupto, sintomas constitucionais característicos, leucopenia e/ou trombocitopenia e testes da função hepática elevados. O diagnóstico definitivo é confirmado por estudos sorológicos ou reação em cadeia da polimerase. É necessário um alto índice de suspeita para o diagnóstico da infecção, mesmo em áreas endêmicas.[57]

A erliquiose e a anaplasmoses são doenças de notificação compulsória nacionalmente, e os profissionais da saúde devem notificar os departamentos de saúde locais. Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças são notificados através do National Electronic Telecommunications System for Surveillance (Sistema Eletrônico Nacional de Telecomunicações para Vigilância).

História

A possível exposição a carrapatos (por exemplo, atividades ao ar livre em áreas endêmicas durante os meses de atividade dos carrapatos) e picadas de carrapato evidentes dentro de 14 dias antes do início dos sintomas são importantes fatores de risco que justificam a suspeita de qualquer doença transmitida por carrapatos.

[Fig-1]

A infecção geralmente se apresenta como uma doença aguda; o tempo de incubação é de 1 a 2 semanas após a picada do carrapato. Alguns pacientes podem ser assintomáticos, embora isso seja raro, sobretudo em adultos. A infecção tende a ser mais grave em pacientes com mais de 60 anos de idade.[14] [52] [53] [54]

Febre de início abrupto em combinação com outros sintomas constitucionais, como calafrios, mialgia, mal-estar, cefaleia, artralgia ou náuseas é a apresentação mais comum. O diagnóstico deve ser considerado em qualquer paciente com febre de início abrupto e possível exposição a carrapatos. Apresentações menos comuns incluem sintomas inespecíficos como dor abdominal, vômitos, diarreia, tosse, dispneia e rash. O rash é mais comum em crianças que em adultos.

[Fig-2]

Sintomas neurológicos como rigidez da nuca, fotofobia e confusão são raros.

A anaplasmoses granulocitotrófica/granulocítica humana (AGH) pode coexistir com a doença de Lyme, babesiose e encefalite transmitida por carrapatos.

Exame físico

Geralmente, não existem achados no exame físico; no entanto, pode-se observar uma pequena lesão eritematosa redonda com ou sem um pequeno centro escuro necrótico na pele (picada do carrapato). Os pacientes com erliquiose monocitotrófica/monocítica humana (EMH) podem desenvolver linfadenopatia, hepatomegalia (mais comum em crianças), icterícia ou esplenomegalia; no entanto, isso é raro. Complicações no sistema nervoso central (SNC) como estupor, convulsões ou coma também são raras, mas mais comuns na EMH que na AGH. Pode-se observar sinais de candidíase, infecção por citomegalovírus e aspergilose em casos graves de EMH e AGH. Não se sabe ao certo por que esses pacientes são mais suscetíveis, mas acredita-se que a infecção aguda com EMH ou AGH resulte em um nível de imunossupressão.

Exames laboratoriais

Deve-se solicitar inicialmente hemograma completo, esfregaço de sangue periférico e testes da função hepática (TFHs). Leucopenia com linfopenia absoluta e relativa é comum durante a primeira semana da doença e geralmente está associada à trombocitopenia; no entanto, as contagens normais não descartam o diagnóstico. Mórulas citoplasmáticas são observadas no esfregaço sanguíneo, embora isso ainda não tenha sido observado em pacientes com agente parecido com *Ehrlichia muris* (EMLA). Anemia é menos frequente. Os TFHs geralmente apresentam-se discretamente a moderadamente elevados. São observadas linfocitoses com acentuado efeito rebote absoluto ou relativo durante a segunda semana da doença.

Se os testes da função hepática estiverem elevados e houver leucopenia e trombocitopenia, essa é uma forte evidência a favor do diagnóstico. Na presença de forte suspeita, o tratamento presuntivo seria iniciado mesmo com os testes normais. Em seguida, deve-se realizar exames laboratoriais específicos, incluindo sorologia ou testes de reação em cadeia da polimerase. Idealmente, os espécimes para os testes confirmatórios do diagnóstico devem ser obtidos antes de o paciente receber a primeira dose de antibióticos.

Sorologia

- O ensaio de imunofluorescência para anticorpos é o teste mais definitivo e amplamente disponível para a EMH e a AGH, e baseia-se na detecção de um aumento dos anticorpos contra *Ehrlichia chaffeensis* ou *Anaplasma phagocytophilum* no soro. [58] [53] [59] [60] [61] [62] [63] [64] [65] [66] [67] [68]

- Deve-se obter amostras pareadas durante as fases aguda e convalescente (ou seja, 2-4 semanas depois) para demonstrar um aumento dos títulos de anticorpos. Um aumento de quatro vezes ou mais nos títulos de anticorpos é diagnóstico.[69]
- A sorologia não pode ser usada para o diagnóstico da erliquiose ewingii humana devido à extensa reatividade cruzada dos anticorpos com o E chaffeensis.

reação em cadeia da polimerase

- A detecção do ácido desoxirribonucleico/ácido ribonucleico (DNA/RNA) bacteriano de espécimes de sangue/tecido usando primers direcionados a um gene erliquial específico é o achado diagnóstico mais definitivo para a EMH e a AGH durante a fase aguda da doença, quando o paciente estiver febril e sintomático.[14] [15] [17] [20] [49] [53] [61] [70] [71] [72] [73] [74] [75] [76] [77]
- A reação em cadeia da polimerase usando primers específicos para E ewingii é o único método disponível para diagnosticar a erliquiose ewingii humana;[4] [78]a E ewingii não pode ser cultivada, e as reatividades sorológicas cruzadas com E chaffeensis são extensas.

Outros testes usados para confirmar o diagnóstico incluem Western immunoblotting, cultura e imunohistoquímica; no entanto, esses testes não são usados em rotina.

Coinfecções

As infecções com *Borrelia* spp. e *Babesia* spp. podem ocorrer simultânea ou sequencialmente nos casos de AGH devido à presença dos 2 primeiros patógenos em carrapatos *Ixodes*. [79] [80] [81] [82] [83] Em áreas do nordeste e do centro-oeste setentrional dos EUA, o vetor é o *Ixodes scapularis*, enquanto na parte oeste do país o vetor é o *I. pacificus*. A incidência de borreliose e babesiose é mais baixa neste último.[79]

O reservatório natural de todos os 3 patógenos é o camundongo-de-patas-brancas (*Peromyscus leucopus*), enquanto o veado (*Odocoileus virginianus* ou veado do rabo branco) é o hospedeiro definitivo desses carrapatos vetores. Também ocorrem coinfecções na Europa e no leste europeu/asiático, mas os vetores são o *I. ricinus* e o *I. persulcatus* respectivamente.[84]

A presença de mais de 1 desses patógenos nos vetores varia bastante de acordo com a área geográfica estudada.[79] [85] Os patógenos responsáveis pela borreliose nos EUA e na Europa incluem *B. burgdorferi* sensu stricto, *B. garini* (frequência mais alta de doença neurológica) e *B. afzelii*. Os 2 últimos são mais prevalentes na Europa.[84] [86] [87] Em relação à babesiose, a maioria das infecções nos EUA são causadas por *B. microti* (nordeste e centro-oeste). A espécie WA-1, CA-1 e MO1 sem nome ocorrem rumo à costa oeste dos EUA.[79] Na Europa, o principal patógeno é o *B. divergens*. [84]

O diagnóstico das coinfecções deve se basear em métodos diretos, como a visualização microscópica do patógeno (espiroquetas observadas por coloração de prata em biópsias da pele, reação em cadeia da polimerase ou cultura em pacientes com borreliose; parasitas intraeritrocíticos visualizados em esfregaços de sangue periférico e reação em cadeia da polimerase em casos de babesiose; e visualização microscópica de mórulas intracelulares em leucócitos polimorfonucleares de esfregaços de sangue periférico, reação em cadeia da polimerase ou cultura em casos de AGH). [86] Deve-se evitar os métodos sorológicos para o diagnóstico de coinfecções devido à alta taxa de anticorpos contra esses agentes em áreas altamente endêmicas. No entanto, as evidências do aumento de anticorpos em amostras colhidas com 2 a 4 semanas de intervalo sugerem a presença de uma infecção aguda por quaisquer desses patógenos. Clinicamente, o diagnóstico de infecções por *B. burgdorferi* é relativamente

fácil se as manifestações cutâneas clássicas estiverem presentes como eritema migratório ou rash anular. No entanto, tanto a AGH quanto a babesiose se apresentam como uma enfermidade febril não diferenciada sem características que as distingam uma da outra ou de outras enfermidades febris inespecíficas, incluindo doenças transmitidas por carrapatos, como a febre maculosa das Montanhas Rochosas e a encefalite transmitida por carrapatos (causada pelo flavivírus). As manifestações clínicas da doença de Lyme e da babesiose geralmente são mais graves em comparação com as infecções que ocorrem separadamente.^{[79] [80]}

Fatores de risco

Fortes

exposição/picada de carrapato

- A erliquiose apresenta uma distribuição sazonal que coincide com uma maior atividade dos carrapatos nos meses mais quentes (nos EUA, por exemplo, de abril a setembro), quando as pessoas tendem a passar mais tempo fora de casa.
- Podem-se observar infecções em outros meses, embora com menos frequência. Os casos fora desse período ocorrem em latitudes mais baixas com invernos leves.
- A erliquiose monocitotrófica/monocítica humana (EMH) ocorre sobretudo nos estados do centro-sul e do sudeste, embora haja relatos de casos em quase todos os estados. A anaplasmoses granulocitotrófica/granulocítica humana (AGH) ocorre sobretudo nos estados do nordeste, meio oeste setentrional e na costa do Pacífico a noroeste.
- O carrapato precisa ficar preso à pele por 24 a 48 horas para que ocorra a doença. O tempo de incubação é de 1 a 2 semanas após a picada do carrapato. A picada do carrapato nem sempre resulta em doença.

imunossupressão

- Associada a doença mais grave na EMH e na AGH.^[48] A maioria dos casos de erliquiose ewingii humana ocorre em pacientes imunossuprimidos.^{[4] [49] [50]}
- Em pacientes com vírus da imunodeficiência humana (HIV)/síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS), 70% dos casos de EMH ocorreram em pacientes com contagem de CD4+ <200 células/microlitro, e as infecções tendem a ser mais graves com um risco mais frequente de complicações.^[49] Foi relatado que as sulfonamidas utilizadas nesses pacientes agravam a infecção.^[51]
- As taxas de letalidade gerais para pacientes imunossuprimidos com qualquer tipo da doença são de cerca de 25%. Todos os casos fatais em HIV/AIDS se devem à EMH.^{[4] [49] [48]}

idade superior a 60 anos

- A infecção tende a ser mais grave em pacientes com mais de 60 anos de idade.^{[14] [52] [53] [54]}

sexo masculino

- É mais comum em homens, pois eles têm uma taxa elevada de participação em atividades ao ar livre.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os fatores de risco incluem picada ou exposição a carrapatos, sexo masculino e imunossupressão. A infecção tende a ser mais grave em pacientes com mais de 60 anos de idade.[\[14\]](#) [\[52\]](#) [\[53\]](#) [\[54\]](#)

febre (comum)

- É um dos sintomas constitucionais mais comuns, e geralmente apresenta um início abrupto.
- Pode ou não estar associada aos calafrios.
- Dura de 10 a 14 dias sem tratamento com antibióticos.[\[58\]](#) [\[14\]](#) [\[52\]](#) [\[53\]](#) [\[54\]](#) [\[88\]](#) [\[89\]](#) [\[70\]](#)
- Está presente em 99% dos casos de erliquiose monocitotrófica/monocítica humana (EMH) e 93% dos casos de anaplasmoses granulocitotrófica/granulocítica humana (AGH). Ocorrência desconhecida na erliquiose ewingii humana.[\[58\]](#) [\[14\]](#) [\[52\]](#) [\[53\]](#) [\[54\]](#) [\[57\]](#) [\[59\]](#) [\[61\]](#) [\[70\]](#) [\[89\]](#) [\[90\]](#)

cefaleia (comum)

- Um dos sintomas constitucionais mais comuns, podendo ser grave.
- Está presente em 64% dos casos de EMH e 76% dos casos de AGH. Ocorrência desconhecida na erliquiose ewingii humana.[\[58\]](#) [\[14\]](#) [\[52\]](#) [\[53\]](#) [\[54\]](#) [\[57\]](#) [\[59\]](#) [\[61\]](#) [\[70\]](#) [\[89\]](#) [\[90\]](#)

mal-estar (comum)

- Um dos sintomas constitucionais mais comuns.
- Persiste por meses após a doença aguda.
- Está presente em 53% dos casos de EMH e 94% dos casos de AGH. Ocorrência desconhecida na erliquiose ewingii humana.[\[58\]](#) [\[14\]](#) [\[52\]](#) [\[53\]](#) [\[54\]](#) [\[57\]](#) [\[59\]](#) [\[61\]](#) [\[70\]](#) [\[89\]](#) [\[90\]](#)

mialgia (comum)

- Um dos sintomas constitucionais mais comuns.
- Está presente em 53% dos casos de EMH e 77% dos casos de AGH. Ocorrência desconhecida na erliquiose ewingii humana.[\[58\]](#) [\[14\]](#) [\[52\]](#) [\[53\]](#) [\[54\]](#) [\[57\]](#) [\[59\]](#) [\[61\]](#) [\[70\]](#) [\[89\]](#) [\[90\]](#)

artralgia (comum)

- Um dos sintomas constitucionais mais comuns.
- Está presente em 43% dos casos de EMH e 46% dos casos de AGH. Ocorrência desconhecida na erliquiose ewingii humana.[\[58\]](#) [\[14\]](#) [\[52\]](#) [\[53\]](#) [\[54\]](#) [\[57\]](#) [\[59\]](#) [\[61\]](#) [\[70\]](#) [\[89\]](#) [\[90\]](#)

náuseas (comum)

- Um dos sintomas constitucionais mais comuns.
- Está presente em 48% dos casos de EMH e 38% dos casos de AGH. Ocorrência desconhecida na erliquiose ewingii humana.[\[58\]](#) [\[14\]](#) [\[52\]](#) [\[53\]](#) [\[54\]](#) [\[57\]](#) [\[59\]](#) [\[61\]](#) [\[70\]](#) [\[89\]](#) [\[90\]](#)

pequena lesão eritematosa com ou sem centro necrótico (incomum)

- No exame cutâneo, pode-se observar uma pequena lesão eritematosa redonda com ou sem um pequeno centro escuro necrótico (picada do carrapato).

[\[Fig-1\]](#)

rash inespecífico (incomum)

- Um dos sintomas constitucionais mais frequentes em adultos, mas mais comum em crianças.
- Pode ser macular, maculopapular ou petequial, e ocorre em qualquer local do corpo.
[Fig-2]
- Está presente em 28% (adultos) e 67% (crianças) dos casos de EMH e 6% dos casos de AGH. Ocorrência desconhecida na erliquiose ewingii humana.[58] [14] [52] [53] [54] [57] [59] [61] [70] [89] [90]

Outros fatores de diagnóstico

vômitos (incomum)

- Um dos sintomas constitucionais mais infrequentes.
- Está presente em 36% dos casos de EMH e 26% dos casos de AGH. Ocorrência desconhecida na erliquiose ewingii humana.[58] [14] [52] [53] [54] [57] [59] [61] [70] [89] [90]

diarreia (incomum)

- Um dos sintomas constitucionais mais infrequentes.
- Está presente em 21% dos casos de EMH e 16% dos casos de AGH. Ocorrência desconhecida na erliquiose ewingii humana.[58] [14] [52] [53] [54] [57] [59] [61] [70] [89] [90]

dor abdominal (incomum)

- Um dos sintomas constitucionais mais infrequentes.
- Está presente em 18% dos casos de EMH. Não foi reportada na AGH. Ocorrência desconhecida na erliquiose ewingii humana.[58] [14] [52] [53] [54] [57] [59] [61] [70] [89] [90]

tosse (incomum)

- Um dos sintomas constitucionais mais infrequentes.
- Está presente em 23% dos casos de EMH e 19% dos casos de AGH. Ocorrência desconhecida na erliquiose ewingii humana.[58] [14] [52] [53] [54] [57] [59] [61] [70] [89] [90]

dispneia (incomum)

- Um dos sintomas constitucionais mais infrequentes.
- Está presente em 16.5% dos casos de EMH. Não foi reportada na AGH. Ocorrência desconhecida na erliquiose ewingii humana.[58] [14] [52] [53] [54] [57] [59] [61] [70] [89] [90]

rigidez de nuca (incomum)

- Um dos sintomas neurológicos mais infrequentes.
- Está presente em 21% dos casos de AGH. Não foi reportada na EMH. Ocorrência desconhecida na erliquiose ewingii humana.[58] [14] [52] [53] [54] [57] [59] [61] [70] [89] [90]

confusão (incomum)

- Um dos sintomas neurológicos mais infrequentes.
- Está presente em 22.4% dos casos de EMH e 17% dos casos de AGH. Ocorrência desconhecida na erliquiose ewingii humana.[58] [14] [52] [53] [54] [57] [59] [61] [70] [89] [90]

fotofobia (incomum)

- Um dos sintomas neurológicos mais infrequentes.
- Está presente em 17% dos casos de EMH. Não foi reportada na AGH. Ocorrência desconhecida na erliquiose ewingii humana.[58] [14] [52] [53] [54] [57] [59] [61] [70] [89] [90]

estupor (incomum)

- As complicações no SNC são mais comuns na EMH.
- Presente em 4% dos casos de EMH. Não foi reportada na AGH. Ocorrência desconhecida na erliquiose ewingii humana.[58] [14] [52] [53] [54] [57] [59] [61] [70] [89] [90]

coma (incomum)

- As complicações no SNC são mais comuns na EMH.
- Presente em 4% dos casos de EMH. Não foi reportada na AGH. Ocorrência desconhecida na erliquiose ewingii humana.[58] [14] [52] [53] [54] [57] [59] [61] [70] [89] [90]

convulsões (incomum)

- As complicações no SNC são mais comuns na EMH.
- Presente em 4% dos casos de EMH. Não foi reportada na AGH. Ocorrência desconhecida na erliquiose ewingii humana.[58] [14] [52] [53] [54] [57] [59] [61] [70] [89] [90]

linfadenopatia (incomum)

- Raramente observada no exame físico.
- Está presente em 27% dos casos de EMH. Não foi reportada na AGH. Ocorrência desconhecida na erliquiose ewingii humana.[58] [14] [52] [53] [54] [57] [59] [61] [70] [89] [90]

icterícia (incomum)

- Raramente observada no exame físico.
- Está presente em 15% dos casos de EMH. Não foi reportada na AGH. Ocorrência desconhecida na erliquiose ewingii humana.[58] [14] [52] [53] [54] [57] [59] [61] [70] [89] [90]

hepatomegalia (incomum)

- Raramente observada no exame físico.
- É mais comum em crianças.
- Está presente em 9% (adultos) e 25% (crianças) dos casos de EMH. Não foi reportada na AGH. Ocorrência desconhecida na erliquiose ewingii humana.[58] [14] [52] [53] [54] [57] [59] [61] [70] [89] [90]

esplenomegalia (incomum)

- Raramente observada no exame físico.
- Está presente em 9% (adultos) e 25% (crianças) dos casos de EMH. Não foi reportada na AGH. Ocorrência desconhecida na erliquiose ewingii humana.[58] [14] [52] [53] [54] [57] [59] [61] [70] [89] [90]

infecções secundárias (incomum)

- Pode-se observar candidíase, citomegalovírus e aspergilose em casos graves de EMH e de AGH.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

| Exame | Resultado |
|--|---|
| Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> Leucopenia com linfopenia absoluta e relativa são comuns durante a primeira semana da doença; geralmente, estão associadas à trombocitopenia. São observadas linfocitoses absolutas e relativas acentuadas de rebote durante a segunda semana da doença. A leucopenia ou a trombocitopenia estão presentes em até dois terços dos pacientes no momento da apresentação. Contagens normais não descartam o diagnóstico. Anemia é menos frequente. | leucopenia; trombocitopenia |
| TFHs <ul style="list-style-type: none"> Geralmente mostram transaminases leve ou moderadamente elevadas. Geralmente, a bilirrubina e a fosfatase alcalina estão dentro dos limites normais, a menos que o paciente já esteja em condições críticas (por exemplo, choque séptico). | elevado |
| esfregaço de sangue periférico <ul style="list-style-type: none"> Recomenda-se uma avaliação cuidadosa do esfregaço de sangue periférico a fim de detectar mórulas citoplasmáticas (inclusões de Ehrlichia/Anaplasma). [Fig-3] A detecção de mórulas é muito insensível como teste diagnóstico. Está presente em <10% dos casos de erliquiose monocitotrópica/monocítica humana (EMH) e em 25% a 75% dos casos de anaplasmoses granulocitotrópica/granulocítica humana (AGH). [58] [15] [39] [53] [54] [57] [59] [88] | mórulas citoplasmáticas em leucócitos infectados |

Exames a serem considerados

| Exame | Resultado |
|--|---|
| ensaio por imunofluorescência para detecção de anticorpos <ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico para EMH e AGH. [60] [65] [66] [90] [91] Deve-se obter amostras pareadas durante as fases aguda e convalescente (ou seja, 2-4 semanas depois) para demonstrar um aumento dos títulos de anticorpos. Um aumento de quatro vezes ou mais nos títulos de anticorpos é diagnóstico. [69] A sensibilidade em amostras pareadas aproxima-se de 100%, com alguns falso-negativos documentados em pacientes que estavam recebendo tratamento com antibióticos muito precocemente com base em uma alta suspeita clínica ou em pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS). A especificidade varia bastante de acordo com o momento em que os testes são realizados e as reações sorológicas cruzadas entre as espécies de Ehrlichia e Anaplasma. Não pode ser usada para o diagnóstico da erliquiose ewingii humana devido à extensa reatividade cruzada dos anticorpos com o E chaffeensis. | anticorpos contra Ehrlichia chaffeensis ou Anaplasma phagocytophilum |

| Exame | Resultado |
|---|--|
| reação em cadeia da polimerase <ul style="list-style-type: none"> • Detecta ácidos nucleicos erlíquiais (DNA/RNA) de espécimes de tecido/sangue periférico usando primers direcionados a um determinado gene erlíquial.[4] [39] [62] [65] [66] • Disponível somente em centros especializados (por exemplo, Centros de Controle e Prevenção de Doenças [CDCs], grandes laboratórios de referência e laboratórios de pesquisa acadêmica). • As amostras de sangue iniciais devem ser colhidas em um tubo de tampa vermelha para ensaios sorológicos basais e tubos contendo ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) ou citrato. • A sensibilidade e a especificidade dependem das condições da reação e do protocolo (por exemplo, primers de DNA), e se o tratamento foi administrado antes da coleta da amostra ser processada pela reação em cadeia da polimerase. • A reação em cadeia da polimerase usando primers específicos para <i>E. ewingii</i> é o único método disponível para diagnosticar a erlíquiose <i>ewingii</i> humana;[4] [78] Não é possível realizar culturas de <i>E. ewingii</i>. | DNA/RNA de <i>Ehrlichia</i> ou <i>Anaplasma</i> |

Novos exames

| Exame | Resultado |
|--|---|
| Western immunoblotting <ul style="list-style-type: none"> • Útil para confirmar um ensaio de imunofluorescência ou diferenciar a infecção <i>E. chaffeensis</i> da <i>A. phagocytophilum</i> em áreas nas quais as 2 bactérias forem endêmicas (por exemplo, estados do centro Atlântico e do nordeste).[54] [92] [93] [94] [95] [96] [97] [98] [99] • A sensibilidade analítica é teoricamente superior à do ensaio de imunofluorescência, embora isso não tenha sido avaliado sistematicamente. • Disponível somente em laboratórios de pesquisa altamente especializados. | anticorpos contra <i>Ehrlichia chaffeensis</i> ou <i>Anaplasma phagocytophilum</i> no soro |
| cultura <ul style="list-style-type: none"> • Requer monocamadas celulares para isolamento, além de ser incômoda, demorada e cara. O crescimento leva vários dias a semanas. • Depende muito da inoculação rápida depois de obter uma amostra do paciente. • Isolado mais frequentemente em pacientes com vírus da imunodeficiência humana (HIV)/AIDS. • A amostra deve ser obtida na apresentação inicial antes do início do tratamento com antibióticos. • Disponível somente em laboratórios de pesquisa altamente especializados. | <i>Ehrlichia chaffeensis</i> ou <i>Anaplasma phagocytophilum</i> isoladas da amostra de sangue |
| imuno-histoquímica <ul style="list-style-type: none"> • Os anticorpos monoclonais ou policlonais usados para detecção do antígeno em seções teciduais são obtidos por meio de biópsia ou autópsia.[37] [100] [101] | antígeno de <i>Ehrlichia chaffeensis</i> ou <i>Anaplasma phagocytophilum</i> |

Diagnóstico diferencial

| Doença | Sinais/sintomas de diferenciação | Exames de diferenciação |
|--|--|---|
| Pneumonia, bacteriana ou viral | <ul style="list-style-type: none"> A tosse é produtiva. | <ul style="list-style-type: none"> Geralmente, a radiografia torácica mostra áreas de condensação (aumento da radiodensidade), enquanto na erliquiose monocitotrófica/monocítica humana (EMH) e na anaplasmoses granulocitotrófica/granulocítica humana (AGH), a radiografia torácica mostra pneumonite intersticial simulando uma infecção viral. As infecções virais são excluídas com base em exames laboratoriais específicos (ou seja, detecção de antígeno, sorologia, reação em cadeia da polimerase). |
| Gastroenterites, bacteriana ou viral | <ul style="list-style-type: none"> As náuseas, os vômitos e a diarreia são mais proeminentes. | <ul style="list-style-type: none"> O exame de fezes direto pode demonstrar sangue e/ou neutrófilos polimorfonucleares. Coproculturas e detecção de antígenos confirmam o diagnóstico. |
| Colecistite | <ul style="list-style-type: none"> Geralmente, existe dor no quadrante superior direito. | <ul style="list-style-type: none"> A ultrassonografia abdominal no quadrante superior direito pode mostrar inflamação e dilatação dos dutos na área da vesícula biliar. |
| Sepse | <ul style="list-style-type: none"> Não há sinais ou sintomas diferenciadores. | <ul style="list-style-type: none"> Hemoculturas positivas. |
| Febre maculosa das Montanhas Rochosas | <ul style="list-style-type: none"> A frequência do rash é muito mais alta. | <ul style="list-style-type: none"> Reação em cadeia da polimerase ou ensaio de imunofluorescência específico para ácido desoxirribonucleico (DNA) de rickettsias positivo. |
| Púrpura trombocitopênica trombótica | <ul style="list-style-type: none"> Trombocitopenia e um rash purpúreo. | <ul style="list-style-type: none"> Os esfregaços periféricos mostram esquistócitos. O soro mostra níveis de lactato desidrogenase elevados. |

| Doença | Sinais/sintomas de diferenciação | Exames de diferenciação |
|-----------------------------|--|--|
| Babesiose | <ul style="list-style-type: none"> A icterícia é mais frequente devido à hemólise. Pode coexistir com a AGH e/ou doença de Lyme. Todos os 3 agentes etiológicos são transmitidos pelo mesmo carrapato vetor. | <ul style="list-style-type: none"> Diagnosticada na fase aguda ao se observar parasitas intraeritrocíticos típicos no esfregaço sanguíneo periférico. A PCR está disponível em laboratórios de pesquisa e é positiva para DNA/RNA de Babesia microti. O diagnóstico sorológico é possível no período de convalescença. Presença de anticorpos contra B microti. |
| Infecção malárica | <ul style="list-style-type: none"> Histórico de viagens recentes a áreas endêmicas. Presença de febres cíclicas. A icterícia é mais frequente devido à hemólise. | <ul style="list-style-type: none"> Diagnosticada na fase aguda ao se observar parasitas intraeritrocíticos típicos no esfregaço sanguíneo periférico. |
| Linfoma de células T | <ul style="list-style-type: none"> A linfadenopatia não tem curta duração. | <ul style="list-style-type: none"> Os linfócitos circulantes não começam a diminuir antes de três semanas da doença. Testes para clonalidade: reorganizações do receptor de célula T. No entanto, em casos esporádicos, a linfocitose é grave o suficiente para causar falso-positivos com esse teste, e indica-se testes de acompanhamento. |
| Infecção tifoide | <ul style="list-style-type: none"> Pode ser difícil distinguir os sintomas; no entanto, os sintomas gastrointestinais são mais frequentes. | <ul style="list-style-type: none"> Hemocultura e/ou coprocultura positivas para Salmonella enterica serovar, S typhi ou S paratyphi. |
| Doença de Lyme | <ul style="list-style-type: none"> Presença de eritema migratório. Pode coexistir com a AGH e/ou babesiose. Todos os 3 agentes etiológicos são transmitidos pelo mesmo carrapato vetor. | <ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico sorológico é possível no período de convalescença. Presença de anticorpos contra Borrelia. O Western immunoblotting mostra a presença de IgM e IgG específica para doença de Lyme. PCR positiva para Borrelia. |

Critérios de diagnóstico

Centros de Controle e Prevenção de Doenças (CDC): evidências clínicas^[91]

- Início agudo de febre associado a 1 ou mais dos seguintes fatores: cefaleia, mialgia, anemia, leucopenia, trombocitopenia ou qualquer elevação dos testes da função hepática.
- Picada de carrapato ou exposição a carrapato e sazonalidade são fatores epidemiológicos importantes a serem levados em conta. A exposição é definida como tendo ocorrido em possíveis habitats de carrapatos dentro dos últimos 14 dias antes do início dos sintomas.
- A leucopenia ou a trombocitopenia estão presentes em até dois terços dos pacientes no momento da apresentação. Anemia é menos frequente. Em pacientes infectados por vírus da imunodeficiência humana (HIV), a leucopenia e a trombocitopenia são mais comuns.
- A elevação das transaminases hepáticas geralmente é leve a moderada (ou seja, 50-400 unidades/L).
- Uma linfocitose de "rebote" (absoluto ou relativo) geralmente aparece durante a segunda semana da doença.
- O rash cutâneo é de apresentação incomum (ou seja, <10% dos casos).

CDC: evidências laboratoriais[91]

Caso confirmado: caso clinicamente compatível confirmado por 1 dos 4 resultados laboratoriais a seguir:

- Alteração de quatro vezes em títulos de IgG específicos para *Ehrlichia chaffeensis* ou *Anaplasma phagocytophilum* entre amostras de soro pareado coletadas com 2 semanas de intervalo (fase aguda ou convalescente)
- Detecção de DNA/RNA de *E. chaffeensis* ou *A. phagocytophilum* por reação em cadeia da polimerase de um gene-alvo específico em uma amostra clínica
- Demonstração de antígenos de *E. chaffeensis* ou *A. phagocytophilum* em um espécime de biópsia ou autópsia por imuno-histoquímica
- Isolamento de *E. chaffeensis* ou *A. phagocytophilum* de uma amostra clínica em cultura celular.

Caso provável: caso clinicamente compatível com 1 dos 2 resultados laboratoriais a seguir:

- Evidência sorológica de IgG ou IgM reativa elevada com *E. chaffeensis* ou *A. phagocytophilum* por ensaio de imunofluorescência, ensaio de imunoadsorção enzimática (ELISA) ou dot-blot
- Identificação das mórulas citoplasmáticas em monócitos (*E. chaffeensis*) ou neutrófilos/eosinófilos (*A. phagocytophilum*).

Caso suspeito:

- Casos com evidências laboratoriais de infecção passada ou presente, mas sem informações clínicas disponíveis.

Caso indeterminado:

- Casos clinicamente compatíveis nos quais as evidências sorológicas não podem discernir se o caso se deve à *E. chaffeensis*, *A. phagocytophilum* ou *E. ewingii* devido às reações sorológicas cruzadas
- Os casos de infecção por *E. ewingii* são diagnosticados somente por amplificação dos genes-alvo específicos por meio de PCR. O agente não foi cultivado in vitro, e as reações sorológicas cruzadas com *E. chaffeensis* são extensas.

Abordagem passo a passo do tratamento

O tratamento com antibióticos deverá ser iniciado caso haja suspeita clínica do diagnóstico. O atraso no tratamento tem o potencial de aumentar a gravidade da doença. O tratamento deve ser continuado pelo período de tempo recomendado caso a resposta clínica ocorra dentro de 48 a 72 horas, mesmo na ausência de testes confirmatórios.[109] O tratamento de pessoas assintomáticas e soropositivas para doenças por rickettsias transmitidas por carrapatos não é recomendado.[69]

Antibioticoterapia

As recomendações de tratamento são baseadas em dados empíricos.[58] [53] [66] [109] *Ehrlichia chaffeensis* e *Anaplasma phagocytophilum* são resistentes aos antibióticos normalmente utilizados, como as penicilinas, as cefalosporinas, os macrolídeos, os aminoglicosídeos e as quinolonas.[110] [111] [112] [113] [114] [115] [116] [117] No entanto, a resposta às tetraciclinas (sobretudo, a doxiciclina) é excelente na maioria dos casos, e nunca foi relatada nenhuma recidiva após uma terapia bem-sucedida.[58] [66] [109] A rifampicina é um bom agente de segunda linha em pacientes que não conseguem tolerar as tetraciclinas ou nos quais as tetraciclinas são contraindicadas.[110] [115] [116] [118] O uso do cloranfenicol não é mais recomendado com base em testes *in vitro* de suscetibilidade.

Na ampla maioria dos casos, ocorre defervescência 24 a 72 horas após o início do tratamento. O paciente deve ser reavaliado caso não seja observada nenhuma melhora 72 horas após o tratamento.[109] No entanto, em pacientes nos quais o tratamento seja protelado por vários dias, a melhora pode levar mais tempo.

Adultos

A doxiciclina é recomendada como tratamento de primeira linha para adultos. A rifampicina pode ser usada como tratamento de segunda linha em pacientes alérgicos às tetraciclinas ou que apresentem outras contraindicações. O ciclo de tratamento é de, pelo menos, 3 dias após a remissão da febre, geralmente de 5 a 10 dias.[69]

Crianças

A doxiciclina é recomendada como tratamento de primeira linha para todas as crianças, independentemente da idade, pois o risco de efeitos adversos dentários e ósseos é considerado insignificante com o ciclo curto de tratamento usado com essa indicação.[58] [119] [120] A rifampicina pode ser usada como tratamento de segunda linha para crianças alérgicas à doxiciclina. O ciclo de tratamento é de, pelo menos, 3 dias após a remissão da febre, geralmente de 5 a 10 dias.[69]

Gestantes

Embora a doxiciclina geralmente não seja recomendada durante a gestação, ela pode ser usada em casos considerados de risco de vida. Como alternativa, a rifampicina tem sido usada com algum sucesso.

Visão geral do tratamento

Consulte um banco de dados local de produtos farmacêuticos para informações detalhadas sobre contra-indicações, interações medicamentosas e posologia. (ver [Aviso legal](#))

| Inicial | | (resumo) |
|----------|----|---------------|
| adultos | | |
| | 1a | tetraciclinas |
| | 2a | rifampicina |
| crianças | | |
| | 1a | doxiciclina |
| | 2a | rifampicina |

Opções de tratamento

Inicial

adultos

1a

tetraciclinas

Opções primárias

» **doxiciclina**: 100 mg por via oral/intravenosa a cada 12 horas

Opções secundárias

» **tetraciclina**: 500 mg por via oral quatro vezes ao dia

» A doxiciclina é recomendada como tratamento de primeira linha.[69] A resposta à doxiciclina é excelente na maioria dos casos, e nunca foi relatada nenhuma recidiva após uma terapia bem-sucedida.[58] [109] [66]

» Embora a doxiciclina geralmente não seja usada durante a gestação, ela pode ser usada em casos considerados graves ou com risco de vida.

» A tetraciclina é menos tolerada que a doxiciclina e requer administração mais frequente. Não é recomendada para gestantes devido aos efeitos adversos no desenvolvimento ósseo e dentário do feto.[58] [121]

» Os pacientes devem receber medicamentos por via oral, a menos que estejam gravemente doentes ou incapacitados de tolerar medicamentos orais, em cujo caso o medicamento é administrado por via intravenosa.

» O ciclo de tratamento é de, pelo menos, 3 dias após a remissão da febre, geralmente de 5 a 10 dias.

2a

rifampicina

Opções primárias

» **rifampicina**: 300 mg por via oral/intravenosa a cada 12 horas

» A rifampicina é um bom tratamento de segunda linha em pacientes alérgicos às tetraciclinas ou que apresentem outras contraindicações.[110] [115] [116] [118] [69] A rifampicina tem sido usada em gestantes com algum sucesso.

Inicial

» Os pacientes devem receber medicamentos por via oral, a menos que estejam gravemente doentes ou incapacitados de tolerar medicamentos orais, em cujo caso o medicamento é administrado por via intravenosa.

» O ciclo de tratamento é de, pelo menos, 3 dias após a remissão da febre, geralmente de 5 a 10 dias.

crianças

1a doxiciclina

Opções primárias

» **doxiciclina**: crianças <45 kg: 2.2 mg/kg por via oral/intravenosa a cada 12 horas; crianças >45 kg: 100 mg por via oral/intravenosa a cada 12 horas

» A doxiciclina é recomendada como tratamento de primeira linha para todas as crianças, independentemente da idade, pois o risco de efeitos adversos dentários e ósseos é considerado insignificante com o ciclo curto de tratamento usado com essa indicação.[\[58\]](#) [\[119\]](#) [\[120\]](#) [\[69\]](#)

» A resposta à doxiciclina é excelente na maioria dos casos, e nunca foi relatada nenhuma recidiva após uma terapia bem-sucedida.[\[58\]](#) [\[109\]](#) [\[66\]](#)

» Os pacientes devem receber medicamentos por via oral, a menos que estejam gravemente doentes ou incapacitados de tolerar medicamentos orais, em cujo caso o medicamento é administrado por via intravenosa.

» O ciclo de tratamento é de, pelo menos, 3 dias após a remissão da febre, geralmente de 5 a 10 dias.

2a rifampicina

Opções primárias

» **rifampicina**: 10 mg/kg por via oral/intravenosa a cada 12 horas, máximo de 600 mg/dia

» A rifampicina pode ser usada como tratamento de segunda linha em crianças alérgicas à doxiciclina ou que apresentem outras contraindicações.[\[69\]](#)

Inicial

- » Os pacientes devem receber medicamentos por via oral, a menos que estejam gravemente doentes ou incapacitados de tolerar medicamentos orais, em cujo caso o medicamento é administrado por via intravenosa.
- » O ciclo de tratamento é de, pelo menos, 3 dias após a remissão da febre, geralmente de 5 a 10 dias.

Recomendações

Monitoramento

As sorologias na convalescência devem ser obtidas 2 a 3 semanas após a visita inicial a fim de confirmar um aumento de 4 vezes nos títulos de anticorpos específicos e confirmar o diagnóstico.^{[58] [60] [66] [90]} Qualquer outro monitoramento depende de o paciente ter desenvolvido uma doença grave com complicações que requerem acompanhamento médico.

Instruções ao paciente

Continua sendo importante evitar picadas de carrapatos após a recuperação, a fim de evitar outras doenças transmitidas por carrapatos. Os pacientes devem buscar cuidados médicos imediatamente caso uma doença febril se desenvolva após a picada do carrapato. Os Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA produzem uma variedade de recursos úteis para a remoção, prevenção e identificação de carrapato, além de mapas das regiões onde vivem os carrapatos. [\[CDC: ticks\]](#)

Complicações

| Complicações | Período de execução | Probabilidade |
|---|---------------------|---------------|
| meningoencefalite | curto prazo | baixa |
| <p>Mais comum em pacientes com EMH.</p> <p>Ocorre quando os infiltrados inflamatórios perivasculares estiverem localizados nas meninges e no parênquima cerebral.^{[58] [122]}</p> <p>Podem ocorrer estupor e coma e/ou sinais meníngeos.</p> <p>Deve-se realizar uma punção lombar para descartar outros patógenos bacterianos/virais.</p> <p>Não é necessário nenhum tratamento específico além da antibioticoterapia para erliquiose. O edema cerebral deve ser tratado caso seja clinicamente indicado.</p> | | |
| síndrome do desconforto respiratório agudo | curto prazo | baixa |
| <p>Mais comum em pacientes com EMH. A patogênese parece estar relacionada à pneumonite intersticial grave e à presença de choque hipovolêmico.</p> <p>O manejo é o mesmo de outras doenças que causam síndrome do desconforto respiratório agudo.^{[123] [124] [125]}</p> | | |
| insuficiência renal aguda | curto prazo | baixa |
| <p>Deve-se à necrose tubular aguda. Ocorre em pacientes com hipotensão/choque.^[126]</p> <p>O manejo é o mesmo de outras doenças que causam necrose tubular aguda.</p> | | |
| rabdomiólise | curto prazo | baixa |

| Complicações | Período de execução | Probabilidade |
|---|---------------------|---------------|
| <p>Foi reportada em pacientes com anaplasmoses granulocitotrópica/granulocítica humana (AGH).[127]</p> <p>A patogênese dessa complicação é desconhecida.</p> | | |
| infecções oportunistas | curto prazo | baixa |
| <p>Essa complicação foi reportada com mais frequência em pacientes com AGH.[66] [128]</p> <p>Foram descritas candidíase oral, aspergilose pulmonar, esofagite por herpes simples e criptococose durante a convalescência.[58] [74] [66] [122]</p> <p>A patogênese de infecções oportunistas durante o período de convalescência é pouco compreendida.</p> | | |
| paralisia de nervo craniano | curto prazo | baixa |
| <p>Ocorre em pacientes com EMH e AGH.[129]</p> <p>A patogênese é pouco compreendida.</p> <p>Houve também relatos de casos de perda auditiva neurosensorial súbita.[130]</p> | | |
| síndrome tipo choque séptico | curto prazo | baixa |
| <p>Mais comumente observada em pacientes com EMH.[52] [66] [90] [128]</p> <p>Em modelos animais, essa complicação está relacionada à presença de altos níveis de fator de necrose tumoral (TNF)-alfa no soro.</p> <p>O manejo é o mesmo de outras doenças.</p> | | |
| coagulopatia | curto prazo | baixa |
| <p>Mais comumente observada em pacientes com EMH.[128]</p> <p>Inclui coagulação intravascular disseminada.</p> <p>A patogênese é pouco compreendida e o manejo é o mesmo de outras doenças.</p> | | |
| miocardite | curto prazo | baixa |
| <p>Mais comumente observada em pacientes com EMH.[131] [132] [133]</p> <p>A patogênese é pouco compreendida.</p> | | |
| polineuropatia desmielinizante | curto prazo | baixa |
| <p>Reportada em pacientes com AGH.[134]</p> <p>A patogênese é pouco compreendida.</p> | | |
| plexopatia braquial | curto prazo | baixa |

| Complicações | Período de execução | Probabilidade |
|---|---------------------|---------------|
| Reportada em pacientes com AGH.[135] Pathogenesis is poorly understood.Food allergy | | |
| síndrome de alfa-gal | curto prazo | baixa |
| Uma alergia a carne vermelha de mamíferos que pode ocorrer após uma picada de carrapato devido à transmissão de galactose-alfa-1,3-galactose (alfa-gal), uma molécula de açúcar que também é encontrada na carne vermelha. Algumas pessoas têm uma forte resposta de anticorpos IgE à alfa-gal, resultando em uma reação alérgica ou anafilaxia de início tardio. Está associada a picadas do carrapato-estrela nos EUA, mas foi relatada em outros países, como Austrália, Europa e Ásia, devido a picadas de outros tipos de carrapatos. O único tratamento é evitar o consumo de carne vermelha.[136] [137]Em uma clínica dos Estados Unidos, alergias à carne vermelha causadas por picadas de carrapatos foram a causa mais comum de anafilaxia, respondendo por 33% dos casos.[138] | | |

Prognóstico

A erliquiose monocitotrófica/monocítica humana (EMH) e a anaplasmosse granulocitotrófica/granulocítica humana (AGH) são infecções agudas que remitem completamente ou causam complicações, incluindo morte. Nos EUA, as taxas de letalidade são de aproximadamente 0.3%, para a AGH, e de 1% (4% em crianças <5 anos de idade) para a EMH. Não houve relatos de mortes por erliquiose ewingii humana (HEE) entre 2008 e 2012.[19] [13]A EMH é mais grave e letal em pacientes com vírus da imunodeficiência humana/síndrome de imunodeficiência adquirida (HIV/AIDS) ou outras doenças imunossupressoras. São observadas doenças mais graves e complicações em pacientes com mais de 60 anos de idade. Assim que forem totalmente tratadas, as erliquioses humanas não apresentam recidiva ou recorrência a menos que o paciente seja mordido novamente por um carrapato. Mesmo que a progressão crônica tenha sido relatada em hospedeiros zoonóticos, a cronicidade não foi descrita em humanos até o momento.

Diretrizes de diagnóstico

América do Norte

Tickborne diseases of the United States: a reference manual for health care providers

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2018

CDC health information for international travel: rickettsial (spotted & typhus fevers) and related infections, including anaplasmosis and ehrlichiosis

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2017

Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever, ehrlichioses, and anaplasmosis - US

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2016

Ehrlichiosis and anaplasmosis: 2008 case definition

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2008

Diretrizes de tratamento

América do Norte

Tickborne diseases of the United States: a reference manual for health care providers

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2018

CDC health information for international travel: rickettsial (spotted & typhus fevers) and related infections, including anaplasmosis and ehrlichiosis

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2017

Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever, ehrlichioses, and anaplasmosis

Publicado por: Centers for Disease Control and Prevention

Última publicação em:
2016

Recursos online

1. [CDC: Ehrlichiosis](#) (*external link*)
2. [CDC: Anaplasmosis](#) (*external link*)
3. [Centers for Disease Control and Prevention: tick ID](#) (*external link*)
4. [CDC: ticks](#) (*external link*)

Artigos principais

- Ismail N, Soong L, McBride JW, et al. Overproduction of TNF-alpha by CD8+ type 1 cells and down-regulation of IFN-gamma production by CD4+ Th1 cells contribute to toxic shock-like syndrome in an animal model of fatal monocytotropic ehrlichiosis. *J Immunol.* 2004;172:1786-1800. [Resumo](#)
- Weil AA, Baron EL, Brown CM, et al. Clinical findings and diagnosis in human granulocytic anaplasmosis: a case series from Massachusetts. *Mayo Clin Proc.* 2012 Mar;87(3):233-9. [Resumo](#)
- Biggs HM, Behravesh CB, Bradley KK, et al. Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever and other spotted fever group rickettsioses, ehrlichioses, and anaplasmosis - United States. *MMWR Recomm Rep.* 2016 May 13;65(2):1-44. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Thomas RJ, Dumler JS, Carlyon JA. Current management of human granulocytic anaplasmosis, human monocytic ehrlichiosis and *Ehrlichia ewingii* ehrlichiosis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2009 Aug;7(6):709-22. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Referências

- Dumler JS, Barbet AF, Bekker CP, et al. Reorganization of genera in the families Rickettsiaceae and Anaplasmataceae in the order Rickettsiales: unification of some species of *Ehrlichia* with *Anaplasma*, *Cowdria* with *Ehrlichia* and *Ehrlichia* with *Neorickettsia*, descriptions of six new species combinations and designation of *Ehrlichia equi* and "HGE agent" as subjective synonyms of *Ehrlichia phagocytophila*. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2001 Nov;51(Pt 6):2145-65. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Anderson BE, Dawson JE, Jones DC, et al. *Ehrlichia chaffeensis*, a new species associated with human ehrlichiosis. *J Clin Microbiol.* 1991 Dec;29(12):2838-42. [Resumo](#)
- Chen SM, Dumler JS, Bakken JS, et al. Identification of a granulocytotropic *Ehrlichia* species as the etiologic agent of human disease. *J Clin Microbiol.* 1994 Mar;32(3):589-95. [Resumo](#)
- Buller RS, Arens M, Hmiel SP, et al. *Ehrlichia ewingii*, a newly recognized agent of human ehrlichiosis. *N Engl J Med.* 1999 Jul 15;341(3):148-55. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Johnson DK, Schiffman EK, Davis JP, et al. Human infection with *Ehrlichia muris*-like pathogen, United States, 2007-2013. *Emerg Infect Dis.* 2015 Oct;21(10):1794-9. [Resumo](#)
- Saito TB, Thirumalapura NR, Shelite TR, et al. An animal model of a newly emerging human ehrlichiosis. *J Infect Dis.* 2015 Feb 1;211(3):452-61. [Resumo](#)
- von Loewenich FD, Geissdörfer W, Disqué C, et al. Detection of "Candidatus *Neoehrlichia mikurensis*" in two patients with severe febrile illnesses: evidence for a European sequence variant. *J Clin Microbiol.* 2010 Jul;48(7):2630-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)

8. Welc-Falęciak R, Siński E, Kowalec M, et al. Asymptomatic "Candidatus Neoehrlichia mikurensis" infections in immunocompetent humans. J Clin Microbiol. 2014 Aug;52(8):3072-4. [Texto completo](#) [Resumo](#)
9. Raoult D. Uncultured candidatus neoehrlichia mikurensis. Clin Infect Dis. 2014 Oct;59(7):1042. [Resumo](#)
10. Grankvist A, Andersson PO, Mattsson M, et al. Infections with the tick-borne bacterium "Candidatus Neoehrlichia mikurensis" mimic noninfectious conditions in patients with B cell malignancies or autoimmune diseases. Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2014 Jun;58(12):1716-22. [Texto completo](#) [Resumo](#)
11. Andréasson K, Jönsson G, Lindell P, et al. Recurrent fever caused by Candidatus Neoehrlichia mikurensis in a rheumatoid arthritis patient treated with rituximab. Rheumatology (Oxford). 2015 Feb;54(2):369-71. [Resumo](#)
12. Li H, Jiang JF, Liu W, et al. Human infection with Candidatus Neoehrlichia mikurensis, China. Emerg Infect Dis. 2012 Oct;18(10):1636-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
13. Nichols Heitman K, Dahlgren FS, Drexler NA, et al. Increasing incidence of Ehrlichiosis in the United States: a summary of national surveillance of Ehrlichia chaffeensis and Ehrlichia ewingii infections in the United States, 2008-2012. Am J Trop Med Hyg. 2016 Jan;94(1):52-60. [Resumo](#)
14. Olano JP, Masters E, Hogrefe W, et al. Human monocytotropic ehrlichiosis, Missouri. Emerg Infect Dis. 2003 Dec;9(12):1579-86. [Resumo](#)
15. Standaert SM, Yu T, Scott MA, et al. Primary isolation of Ehrlichia chaffeensis from patients with febrile illnesses: clinical and molecular characteristics. J Infect Dis. 2000 Mar;181(3):1082-8. [Resumo](#)
16. Marshall GS, Jacobs RF, Schutze GE, et al. Ehrlichia chaffeensis seroprevalence among children in the southeast and south-central regions of the United States. Arch Pediatr Adolesc Med. 2002 Feb;156(2):166-70. [Texto completo](#) [Resumo](#)
17. Standaert SM, Dawson JE, Schaffner W, et al. Ehrlichiosis in a golf-oriented retirement community. N Engl J Med. 1995 Aug 17;333(7):420-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
18. Yu DH, Li YH, Yoon JS, et al. Ehrlichia chaffeensis infection in dogs in South Korea. Vector Borne Zoonotic Dis. 2008 Jun;8(3):355-8. [Resumo](#)
19. Dahlgren FS, Heitman KN, Drexler NA, et al. Human granulocytic anaplasmosis in the United States from 2008 to 2012: a summary of national surveillance data. Am J Trop Med Hyg. 2015 Jul;93(1):66-72. [Resumo](#)
20. Bakken JS, Goellner P, Van Etten M, et al. Seroprevalence of human granulocytic ehrlichiosis among permanent residents of northwestern Wisconsin. Clin Infect Dis. 1998 Dec;27(6):1491-6. [Resumo](#)
21. Annen K, Friedman K, Eshoa C, et al. Two cases of transfusion-transmitted Anaplasma phagocytophilum. Am J Clin Pathol. 2012 Apr;137(4):562-5. [Resumo](#)

22. Sotomayor EA, Popov VL, Feng HM, et al. Animal model of fatal human monocytotropic ehrlichiosis. *Am J Pathol.* 2001;158:757-769. [Resumo](#)
23. Olano JP, Wen G, Feng HM, et al. Histologic, serologic, and molecular analysis of persistent ehrlichiosis in a murine model. *Am J Pathol.* 2004;165:997-1006. [Resumo](#)
24. Ismail N, Soong L, McBride JW, et al. Overproduction of TNF-alpha by CD8+ type 1 cells and down-regulation of IFN-gamma production by CD4+ Th1 cells contribute to toxic shock-like syndrome in an animal model of fatal monocytotropic ehrlichiosis. *J Immunol.* 2004;172:1786-1800. [Resumo](#)
25. Bunnell JE, Trigliani ER, Srinivas SR, et al. Development and distribution of pathologic lesions are related to immune status and tissue deposition of human granulocytic ehrlichiosis agent-infected cells in a murine model system. *J Infect Dis.* 1999;180:546-550. [Texto completo](#) [Resumo](#)
26. Martin ME, Caspersen K, Dumler JS. Immunopathology and ehrlichial propagation are regulated by interferon-gamma and interleukin-10 in a murine model of human granulocytic ehrlichiosis. *Am J Pathol.* 2001;158:1881-1888. [Resumo](#)
27. Foley JE, Lerche NW, Dumler JS, et al. A simian model of human granulocytic ehrlichiosis. *Am J Trop Med Hyg.* 1999;60:987-993. [Texto completo](#) [Resumo](#)
28. Zhu B, Nethery KA, Kuriakose JA, et al. Nuclear translocated Ehrlichia chaffeensis ankryrin protein interacts with a specific adenine-rich motif of host promoter and intronic Alu elements. *Infection and Immunity.* 2009;77:4243-4255. [Texto completo](#) [Resumo](#)
29. Garcia-Garcia JC, Barat NC, Trembely SJ, et al. Epigenetic silencing of host cell defense genes enhances intracellular survival of the rickettsial pathogen Anaplasma phagocytophilum. *PLoS Pathog.* 2009;5:e1000488. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. Zhang JZ, McBride JW, Yu XJ. L-selectin and E-selectin expressed on monocytes mediating Ehrlichia chaffeensis attachment onto host cells. *FEMS Microbiol Lett.* 2003;227:303-309. [Resumo](#)
31. Kumagai Y, Cheng Z, Lin M, et al. Biochemical activities of three pairs of Ehrlichia chaffeensis two-component regulatory system proteins involved in inhibition of lysosomal fusion. *Infect Immun.* 2006;74:5014-5022. [Texto completo](#) [Resumo](#)
32. Lin M, Rikihisa Y. Degradation of p22phox and inhibition of superoxide generation by Ehrlichia chaffeensis in human monocytes. *Cell Microbiol.* 2007;9:861-874. [Resumo](#)
33. Banerjee R, Anguita J, Roos D, et al. Cutting edge: infection by the agent of human granulocytic ehrlichiosis prevents the respiratory burst by down-regulating gp91phox. *J Immunol.* 2000;164:3946-3949. [Texto completo](#) [Resumo](#)
34. Barnewall RE, Rikihisa Y, Lee EH. Ehrlichia chaffeensis inclusions are early endosomes which selectively accumulate transferrin receptor. *Infect Immun.* 1997;65:1455-1461. [Texto completo](#) [Resumo](#)

35. Barnewall RE, Rikihisa Y. Abrogation of gamma interferon-induced inhibition of Ehrlichia chaffeensis infection in human monocytes with iron-transferrin. Infect Immun. 1994;62:4804-4810. [Texto completo](#) [Resumo](#)
36. Rikihisa Y. Anaplasma phagocytophilum and Ehrlichia chaffeensis: subversive manipulators of host cells. Nat Rev Microbiol. 2010;8:328-339. [Resumo](#)
37. Dumler JS, Dawson JE, Walker DH. Human ehrlichiosis: hematopathology and immunohistologic detection of Ehrlichia chaffeensis. Hum Pathol. 1993 Apr;24(4):391-6. [Resumo](#)
38. Sehdev AE, Dumler JS. Hepatic pathology in human monocytic ehrlichiosis: Ehrlichia chaffeensis infection. Am J Clin Pathol. 2003;119:859-865. [Resumo](#)
39. Walker DH, Dumler JS. Human monocytic and granulocytic ehrlichioses: discovery and diagnosis of emerging tick-borne infections and the critical role of the pathologist. Arch Pathol Lab Med. 1997 Aug;121(8):785-91. [Resumo](#)
40. Dierberg KL, Dumler JS. Lymph node hemophagocytosis in rickettsial diseases: a pathogenetic role for CD8 T lymphocytes in human monocytic ehrlichiosis (HME)? BMC Infect Dis. 2006;6:121. [Texto completo](#) [Resumo](#)
41. Ismail N, Stevenson HL, Walker DH. Role of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and interleukin-10 in the pathogenesis of severe murine monocyctotropic ehrlichiosis: increased resistance of TNF receptor p55- and p75-deficient mice to fatal ehrlichial infection. Infect Immun. 2006;74:1846-1856. [Texto completo](#) [Resumo](#)
42. Goodman JL, Nelson CM, Klein MB, et al. Leukocyte infection by the granulocytic ehrlichiosis agent is linked to expression of a selectin ligand. J Clin Invest. 1999;103:407-412. [Texto completo](#) [Resumo](#)
43. Herron MJ, Nelson CM, Larson J, et al. Intracellular parasitism by the human granulocytic ehrlichiosis bacterium through the P-selectin ligand, PSGL-1. Science. 2000;288:1653-1656. [Resumo](#)
44. Bedner E, Burfeind P, Hsieh TC, et al. Cell cycle effects and induction of apoptosis caused by infection of HL-60 cells with human granulocytic ehrlichiosis pathogen measured by flow and laser scanning cytometry. Cytometry. 1998;33:47-55. [Resumo](#)
45. Hsieh TC, Aguero-Rosenfeld ME, Wu JM, et al. Cellular changes and induction of apoptosis in human promyelocytic HL-60 cells infected with the agent of human granulocytic ehrlichiosis (HGE). Biochem Biophys Res Commun. 1997;232:298-303. [Resumo](#)
46. Yoshiie K, Kim HY, Mott J, et al. Intracellular infection by the human granulocytic ehrlichiosis agent inhibits human neutrophil apoptosis. Infect Immun. 2000;68:1125-1133. [Texto completo](#) [Resumo](#)
47. Lepidi H, Bunnell JE, Martin ME, et al. Comparative pathology, and immunohistology associated with clinical illness after Ehrlichia phagocytophila-group infections. Am J Trop Med Hyg. 2000;62:29-37. [Texto completo](#) [Resumo](#)
48. Thomas LD, Hongo I, Bloch KC, et al. Human ehrlichiosis in transplant recipients. Am J Transplant. 2007 Jun;7(6):1641-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)

49. Paddock CD, Folk SM, Shore GM, et al. Infections with *Ehrlichia chaffeensis* and *Ehrlichia ewingii* in persons coinfecting with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*. 2001 Nov 1;33(9):1586-94. [Resumo](#)
50. Safdar N, Love RB, Maki DG. Severe *Ehrlichia chaffeensis* infection in a lung transplant recipient: a review of ehrlichiosis in the immunocompromised patient. *Emerg Infect Dis*. 2002;8:320-323. [Texto completo](#) [Resumo](#)
51. Peters TR, Edwards KM, Standaert SM. Severe ehrlichiosis in an adolescent taking trimethoprim-sulfamethoxazole. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 Feb;19(2):170-2. [Resumo](#)
52. Fishbein DB, Kemp A, Dawson JE, et al. Human ehrlichiosis: prospective active surveillance in febrile hospitalized patients. *J Infect Dis*. 1989 Nov;160(5):803-9. [Resumo](#)
53. Bakken JS, Krueth J, Wilson-Nordskog C, et al. Clinical and laboratory characteristics of human granulocytic ehrlichiosis. *JAMA*. 1989 Nov;160(5):803-9. [Resumo](#)
54. Horowitz HW, Aguero-Rosenfeld ME, McKenna DF, et al. Clinical and laboratory spectrum of culture-proven human granulocytic ehrlichiosis: comparison with culture-negative cases. *Clin Infect Dis*. 1998;27:1314-1317. [Resumo](#)
55. Schutze GE, Jacobs RF. Human monocytic ehrlichiosis in children. *Pediatrics*. 1997 Jul;100(1):E10. [Texto completo](#) [Resumo](#)
56. Schutze GE. Ehrlichiosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Jan;25(1):71-2. [Resumo](#)
57. Weil AA, Baron EL, Brown CM, et al. Clinical findings and diagnosis in human granulocytic anaplasmosis: a case series from Massachusetts. *Mayo Clin Proc*. 2012 Mar;87(3):233-9. [Resumo](#)
58. Dumler JS, Madigan JE, Pusterla N, et al. Ehrlichioses in humans: epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Clin Infect Dis*. 2007 Jul 15;45 Suppl 1:S45-51. [Resumo](#)
59. Bakken JS, Dumler JS. Human granulocytic ehrlichiosis. *Clin Infect Dis*. 2000 Aug;31(2):554-60. [Resumo](#)
60. Olano J, Walker DH. Current recommendations for diagnosis and treatment of human ehrlichiosis. *Infect Med*. 2002;19:318-325.
61. Aguero-Rosenfeld ME, Horowitz HW, Wormser GP, et al. Human granulocytic ehrlichiosis: a case series from a medical center in New York State. *Ann Intern Med*. 1996 Dec 1;125(11):904-8. [Resumo](#)
62. Comer JA, Nicholson WL, Sumner JW, et al. Diagnosis of human ehrlichiosis by PCR assay of acute-phase serum. *J Clin Microbiol*. 1999 Jan;37(1):31-4. [Texto completo](#) [Resumo](#)
63. Comer JA, Nicholson WL, Olson JG, et al. Serologic testing for human granulocytic ehrlichiosis at a national referral center. *J Clin Microbiol*. 1999 Mar;37(3):558-64. [Texto completo](#) [Resumo](#)
64. Paddock CD, Childs JE. *Ehrlichia chaffeensis*: a prototypical emerging pathogen. *Clin Microbiol Rev*. 2003 Jan;16(1):37-64. [Texto completo](#) [Resumo](#)

65. Walker DH. Task Force on Consensus Approach for Ehrlichiosis. Diagnosing human ehrlichioses: current status and recommendations. ASM News. 2000;66:287-290.
66. Olano JP, Walker DH. Human ehrlichioses. Med Clin North Am. 2002 Mar;86(2):375-92. [Resumo](#)
67. Bakken JS, Haller I, Riddell D, et al. The serological response of patients infected with the agent of human granulocytic ehrlichiosis. Clin Infect Dis. 2002 Jan 1;34(1):22-7. [Resumo](#)
68. Walls JJ, Aguero-Rosenfeld M, Bakken JS, et al. Inter- and intralaboratory comparison of Ehrlichia equi and human granulocytic ehrlichiosis (HGE) agent strains for serodiagnosis of HGE by the immunofluorescent-antibody test. J Clin Microbiol. 1999 Sep;37(9):2968-73. [Texto completo](#) [Resumo](#)
69. Biggs HM, Behravesh CB, Bradley KK, et al. Diagnosis and management of tickborne rickettsial diseases: Rocky Mountain spotted fever and other spotted fever group rickettsioses, ehrlichioses, and anaplasmosis - United States. MMWR Recomm Rep. 2016 May 13;65(2):1-44. [Texto completo](#) [Resumo](#)
70. Everett ED, Evans KA, Henry RB, et al. Human ehrlichiosis in adults after tick exposure: diagnosis using polymerase chain reaction. Ann Intern Med. 1994 May 1;120(9):730-5. [Resumo](#)
71. Anderson BE, Sumner JW, Dawson JE, et al. Detection of the etiologic agent of human ehrlichiosis by polymerase chain reaction. J Clin Microbiol. 1992 Apr;30(4):775-80. [Texto completo](#) [Resumo](#)
72. Sirigireddy KR, Ganta RR. Multiplex detection of Ehrlichia and Anaplasma species pathogens in peripheral blood by real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction. J Mol Diagn. 2005 May;7(2):308-16. [Resumo](#)
73. Doyle CK, Labruna MB, Breitschwerdt EB, et al. Detection of medically important Ehrlichia by quantitative multicolor TaqMan real-time polymerase chain reaction of the dsb gene. J Mol Diagn. 2005 Oct;7(4):504-10. [Resumo](#)
74. Bakken JS, Dumler JS. Clinical diagnosis and treatment of human granulocytotropic anaplasmosis. Ann N Y Acad Sci. 2006 Oct;1078:236-47. [Resumo](#)
75. Bakken JS, Dumler JS, Chen SM, et al. Human granulocytic ehrlichiosis in the upper Midwest United States: a new species emerging? JAMA. 1994 Jul 20;272(3):212-8. [Resumo](#)
76. Courtney JW, Dryden RL, Wyleto P, et al. Characterization of Anaplasma phagocytophila and Borrelia burgdorferi genotypes in Ixodes scapularis ticks from Pennsylvania. Ann N Y Acad Sci. 2003 Jun;990:131-3. [Resumo](#)
77. Dumler JS, Brouqui P. Molecular diagnosis of human granulocytic anaplasmosis. Expert Rev Mol Diagn. 2004 Jul;4(4):559-69. [Resumo](#)
78. Gusa AA, Buller RS, Storch GA, et al. Identification of a p28 gene in Ehrlichia ewingii: evaluation of gene for use as a target for a species-specific PCR diagnostic assay. J Clin Microbiol. 2001 Nov;39(11):3871-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)

79. Thompson C, Spielman A, Krause PJ. Coinfecting deer-associated zoonoses: Lyme disease, babesiosis, and ehrlichiosis. *Clin Infect Dis*. 2001 Sep 1;33(5):676-85. [Resumo](#)
80. Krause PJ, Telford SR 3rd, Spielman A, et al. Concurrent Lyme disease and babesiosis. Evidence for increased severity and duration of illness. *JAMA*. 1996 Jun 5;275(21):1657-60. [Resumo](#)
81. Benach JL, Coleman JL, Habicht GS, et al. Serological evidence for simultaneous occurrences of Lyme disease and babesiosis. *J Infect Dis*. 1985 Sep;152(3):473-7. [Resumo](#)
82. Magnarelli LA, Dumler JS, Anderson JF, et al. Coexistence of antibodies to tick-borne pathogens of babesiosis, ehrlichiosis, and Lyme borreliosis in human sera. *J Clin Microbiol*. 1995 Nov;33(11):3054-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
83. Nadelman RB, Horowitz HW, Hsieh TC, et al. Simultaneous human granulocytic ehrlichiosis and Lyme borreliosis. *N Engl J Med*. 1997 Jul 3;337(1):27-30. [Texto completo](#) [Resumo](#)
84. Heyman P, Cochez C, Hofhuis A, et al. A clear and present danger: tick-borne diseases in Europe. *Exp Rev Anti Infect Ther*. 2010 Jan;8(1):33-50. [Resumo](#)
85. Mather TN, Telford SR 3rd, Moore SI, et al. *Borrelia burgdorferi* and *Babesia microti*: efficiency of transmission from reservoirs to vector ticks (*Ixodes dammini*). *Exper Parasitol*. 1990 Jan;70(1):55-61. [Resumo](#)
86. Aguero-Rosenfeld ME. Laboratory aspects of tick-borne diseases: lyme, human granulocytic ehrlichiosis and babesiosis. *Mt Sinai J Med*. 2003 May;70(3):197-206. [Resumo](#)
87. van Dam AP, Kuiper H, Vos K, et al. Different genospecies of *Borrelia burgdorferi* are associated with distinct clinical manifestations of Lyme borreliosis. *Clin Infect Dis*. 1993 Oct;17(4):708-17. [Resumo](#)
88. Eng TR, Harkess JR, Fishbein DB, et al. Epidemiologic, clinical, and laboratory findings of human ehrlichiosis in the United States, 1988. *JAMA*. 1990 Nov 7;264(17):2251-8. [Resumo](#)
89. Olano JP, Hogrefe W, Seaton B, et al. Clinical manifestations, epidemiology, and laboratory diagnosis of human monocytotropic ehrlichiosis in a commercial laboratory setting. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2003 Sep;10(5):891-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
90. Olano JP. Human ehrlichioses. In: Raoult D, Parola, P, ed. *Rickettsial diseases*. New York, NY: Informa Healthcare USA; 2007:213-222.
91. Centers for Disease Control and Prevention. Ehrlichiosis and anaplasmosis: 2008 case definition. January 2008 [internet publication]. [Texto completo](#)
92. Brouqui P, Dumler JS, Raoult D, et al. Antigenic characterization of ehrlichiae: protein immunoblotting of *Ehrlichia canis*, *Ehrlichia sennetsu*, and *Ehrlichia risticii*. *J Clin Microbiol*. 1992 May;30(5):1062-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
93. Chen SM, Dumler JS, Feng HM, et al. Identification of the antigenic constituents of *Ehrlichia chaffeensis*. *Am J Trop Med Hyg*. 1994 Jan;50(1):52-8. [Resumo](#)

94. Chen SM, Cullman LC, Walker DH. Western immunoblotting analysis of the antibody responses of patients with human monocytotropic ehrlichiosis to different strains of *Ehrlichia chaffeensis* and *Ehrlichia canis*. Clin Diagn Lab Immunol. 1997 Nov;4(6):731-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
95. Wong SJ, Brady GS, Dumler JS. Serological responses to *Ehrlichia equi*, *Ehrlichia chaffeensis*, and *Borrelia burgdorferi* in patients from New York State. J Clin Microbiol. 1997 Sep;35(9):2198-205. [Texto completo](#) [Resumo](#)
96. Yu XJ, Crocquet-Valdes P, Cullman LC, et al. The recombinant 120-kilodalton protein of *Ehrlichia chaffeensis*, a potential diagnostic tool. J Clin Microbiol. 1996 Nov;34(11):2853-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
97. Unver A, Felek S, Paddock CD, et al. Western blot analysis of sera reactive to human monocytic ehrlichiosis and human granulocytic ehrlichiosis agents. J Clin Microbiol. 2001 Nov;39(11):3982-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
98. Tajima T, Zhi N, Lin Q, et al. Comparison of two recombinant major outer membrane proteins of the human granulocytic ehrlichiosis agent for use in an enzyme-linked immunosorbent assay. Clin Diagn Lab Immunol. 2000 Jul;7(4):652-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
99. Luo T, Zhang X, Nicholson WL, et al. Molecular characterization of antibody epitopes of *Ehrlichia chaffeensis* ankyrin protein 200 and tandem repeat protein 47 and evaluation of synthetic immunodeterminants for serodiagnosis of human monocytotropic ehrlichiosis. Clin Vaccine Immunol. 2010 Jan;17(1):87-97. [Texto completo](#) [Resumo](#)
100. Dumler JS, Brouqui P, Aronson J, et al. Identification of *Ehrlichia* in human tissue. N Engl J Med. 1991 Oct 10;325(15):1109-10. [Resumo](#)
101. Yu X, Brouqui P, Dumler JS, et al. Detection of *Ehrlichia chaffeensis* in human tissue by using a species-specific monoclonal antibody. J Clin Microbiol. 1993 Dec;31(12):3284-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
102. Bakken JS, Krueth J, Tilden RL, et al. Serological evidence of human granulocytic ehrlichiosis in Norway. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1996;15:829-832. [Resumo](#)
103. Dumler JS, Dotevall L, Gustafson R, et al. A population-based seroepidemiologic study of human granulocytic ehrlichiosis and Lyme borreliosis on the west coast of Sweden. J Infect Dis. 1997;175:720-722. [Resumo](#)
104. Brouqui P, Dumler JS. Serologic evidence of human monocytic and granulocytic ehrlichiosis in Israel. Emerg Infect Dis. 2000;6:314-315. [Resumo](#)
105. Heo EJ, Park JH, Koo JR, et al. Serologic and molecular detection of *Ehrlichia chaffeensis* and *Anaplasma phagocytophila* (human granulocytic ehrlichiosis agent) in Korean patients. J Clin Microbiol. 2002;40:3082-3085. [Texto completo](#) [Resumo](#)
106. Park JH, Heo EJ, Choi KS, et al. Detection of antibodies to *Anaplasma phagocytophilum* and *Ehrlichia chaffeensis* antigens in sera of Korean patients by western immunoblotting and indirect immunofluorescence assays. Clin Diagn Lab Immunol. 2003;10:1059-1064. [Texto completo](#) [Resumo](#)

107. Guillaume B, Heyman P, Lafontaine S, et al. Seroprevalence of human granulocytic ehrlichiosis infection in Belgium. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2002;21:397-400. [Resumo](#)
108. Heppner DG, Wongsrichanalai C, Walsh DS, et al. Human ehrlichiosis in Thailand. *Lancet*. 1997;350:785-786. [Resumo](#)
109. Thomas RJ, Dumler JS, Carlyon JA. Current management of human granulocytic anaplasmosis, human monocytic ehrlichiosis and *Ehrlichia ewingii* ehrlichiosis. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2009 Aug;7(6):709-22. [Texto completo](#) [Resumo](#)
110. Branger S, Rolain JM, Raoult D. Evaluation of antibiotic susceptibilities of *Ehrlichia canis*, *Ehrlichia chaffeensis*, and *Anaplasma phagocytophilum* by real-time PCR. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Dec;48(12):4822-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
111. Maurin M, Abergel C, Raoult D. DNA gyrase-mediated natural resistance to fluoroquinolones in *Ehrlichia* spp. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001 Jul;45(7):2098-105. [Texto completo](#) [Resumo](#)
112. Maurin M, Bakken JS, Dumler JS. Antibiotic susceptibilities of *Anaplasma* (*Ehrlichia*) *phagocytophilum* strains from various geographic areas in the United States. *Antimicrob Agents Chemother*. 2003 Jan;47(1):413-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
113. Rolain JM, Maurin M, Bryskier A, et al. In vitro activities of telithromycin (HMR 3647) against *Rickettsia rickettsii*, *Rickettsia conorii*, *Rickettsia africae*, *Rickettsia typhi*, *Rickettsia prowazekii*, *Coxiella burnetii*, *Bartonella henselae*, *Bartonella quintana*, *Bartonella bacilliformis*, and *Ehrlichia chaffeensis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2000 May;44(5):1391-3. [Texto completo](#) [Resumo](#)
114. Brouqui P, Raoult D. In vitro antibiotic susceptibility of the newly recognized agent of ehrlichiosis in humans, *Ehrlichia chaffeensis*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992 Dec;36(12):2799-803. [Texto completo](#) [Resumo](#)
115. Klein MB, Nelson CM, Goodman JL. Antibiotic susceptibility of the newly cultivated agent of human granulocytic ehrlichiosis: promising activity of quinolones and rifamycins. *Antimicrob Agents Chemother*. 1997 Jan;41(1):76-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
116. Horowitz HW, Hsieh TC, Aguero-Rosenfeld ME, et al. Antimicrobial susceptibility of *Ehrlichia phagocytophila*. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001 Mar;45(3):786-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
117. Hunfeld KP, Bittner T, Rodel R, et al. New real-time PCR-based method for in vitro susceptibility testing of *Anaplasma phagocytophilum* against antimicrobial agents. *Int J Antimicrob Agents*. 2004 Jun;23(6):563-71. [Resumo](#)
118. Dhand A, Nadelman RB, Aguero-Rosenfeld M, et al. Human granulocytic anaplasmosis during pregnancy: case series and literature review. *Clin Infect Dis*. 2007 Sep 1;45(5):589-93. [Resumo](#)
119. Pickering LK, ed. Red book: report of the Committee on Infectious diseases, 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics. [Texto completo](#)
120. Lantos P, Krause PJ. Ehrlichiosis in children. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2002 Oct;13(4):249-56. [Resumo](#)

121. Purvis JJ, Edwards MS. Doxycycline use for rickettsial disease in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J.* 2000 Sep;19(9):871-4. [Resumo](#)
122. Dumler JS, Bakken JS. Human ehrlichioses: newly recognized infections transmitted by ticks. *Annu Rev Med.* 1998;49:201-13. [Resumo](#)
123. Paparone PW, Ljubich P, Rosman GA, et al. Ehrlichiosis with pancytopenia and ARDS. *N J Med.* 1995 Jun;92(6):381-5. [Resumo](#)
124. Weaver RA, Virella G, Weaver A. Ehrlichiosis with severe pulmonary manifestations despite early treatment. *South Med J.* 1999 Mar;92(3):336-9. [Resumo](#)
125. Patel RG, Byrd MA. Near fatal acute respiratory distress syndrome in a patient with human ehrlichiosis. *South Med J.* 1999 Mar;92(3):333-5. [Resumo](#)
126. Modi KS, Dahl DC, Berkseth RO, et al. Human granulocytic ehrlichiosis presenting with acute renal failure and mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and review. *Am J Nephrol.* 1999;19(6):677-81. [Resumo](#)
127. Shea KW, Calio AJ, Klein NC, et al. Rhabdomyolysis associated with *Ehrlichia chaffeensis* infection. *Clin Infect Dis.* 1995 Oct;21(4):1056-7. [Resumo](#)
128. Grzeszczuk A, Barat N, Bakken JS, et al. Anaplasmosis in humans. In: Raoult D, Parola, P, ed. *Rickettsial diseases.* New York, NY: Informa Healthcare USA; 2007:223-236.
129. Carter N, Miller NR. Fourth nerve palsy caused by *Ehrlichia chaffeensis*. *J Neuroophthalmol.* 1997 Mar;17(1):47-50. [Resumo](#)
130. Bhalla V, Rodgers B, Lin J. Sudden sensorineural hearing loss in human monocytic ehrlichiosis. *Ear Nose Throat J.* 2017 Aug;96(8):328-342. [Resumo](#)
131. Williams JD, Snow RM, Arciniegas JG. Myocardial involvement in a patient with human ehrlichiosis. *Am J Med.* 1995 Apr;98(4):414-5. [Resumo](#)
132. Jahangir A, Kolbert C, Edwards W, et al. Fatal pancarditis associated with human granulocytic ehrlichiosis in a 44-year-old man. *Clin Infect Dis.* 1998 Dec;27(6):1424-7. [Resumo](#)
133. Shah SS, McGowan JP. Rickettsial, ehrlichial and Bartonella infections of the myocardium and pericardium. *Front Biosci.* 2003 Jan 1;8:e197-201. [Resumo](#)
134. Bakken JS, Erlemeyer SA, Kanoff RJ, et al. Demyelinating polyneuropathy associated with human granulocytic ehrlichiosis. *Clin Infect Dis.* 1998 Nov;27(5):1323-4. [Resumo](#)
135. Horowitz HW, Marks SJ, Weintraub M, et al. Brachial plexopathy associated with human granulocytic ehrlichiosis. *Neurology.* 1996 Apr;46(4):1026-9. [Resumo](#)
136. Khoury JK, Khoury NC, Schaefer D, et al. A tick-acquired red meat allergy. *Am J Emerg Med.* 2018 Feb;36(2):341.e1-341.e3. [Resumo](#)

137. van Nunen SA. Tick-induced allergies: mammalian meat allergy and tick anaphylaxis. Med J Aust. 2018 Apr 16;208(7):316-321. [Resumo](#)
138. Pattanaik D, Lieberman P, Lieberman J, et al. "The changing face of anaphylaxis in adults and adolescents". Ann Allergy Asthma Immunol. 2018 Jul 20. pii: S1081-1206(18)30580-5. [Resumo](#)

Imagens



Figura 1: Picada de carrapato em estágio avançado com necrose central (área escura ao redor da picada do carrapato) envolta de uma área acentuadamente eritematosa

Cortesia de Edwin Masters, MD



Figura 2: Rash macular eritematoso envolvendo o membro inferior em um caso pediátrico de erliquiose monocitotrófica/monocítica humana

Cortesia de Edwin Masters, MD

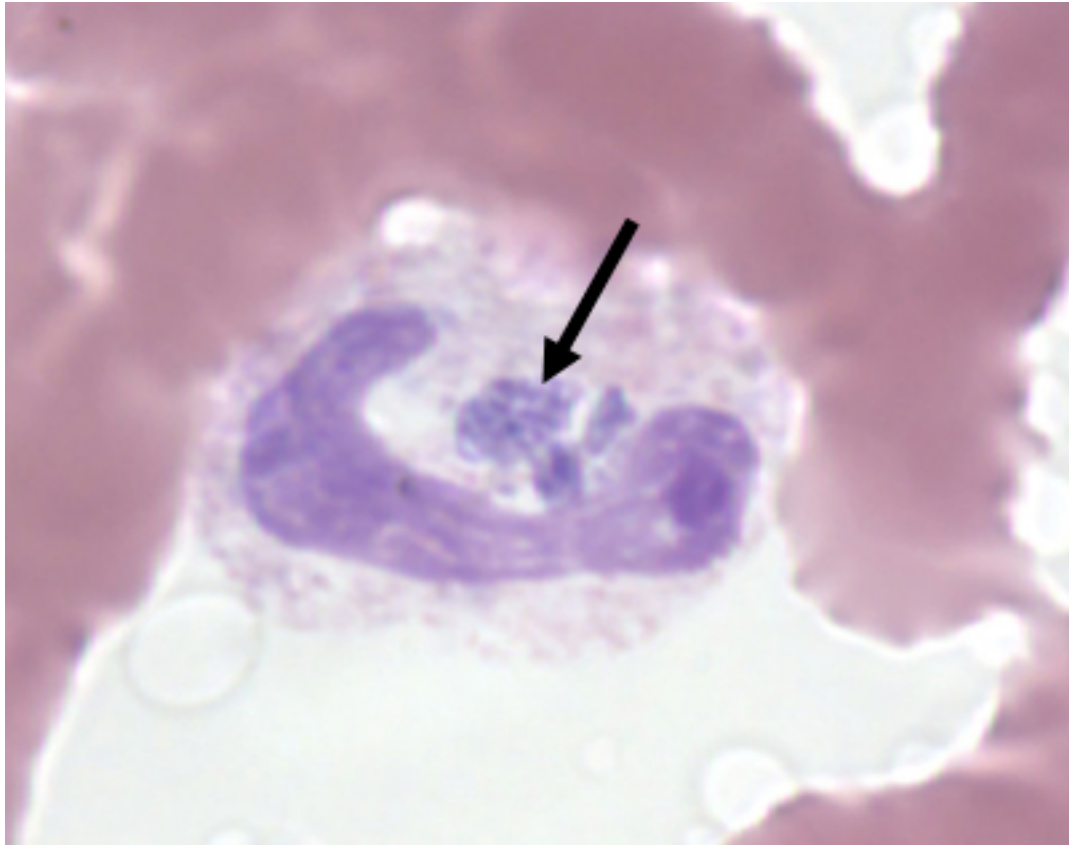


Figura 3: Esfregaço de sangue periférico mostrando mórulas intracitoplásmicas (seta) de Anaplasma phagocytophilum em um neutrófilo polimorfonuclear (coloração de Giemsa, 1000x)

Cortesia de J. Stephen Dumler, MD

Aviso legal

Este conteúdo destina-se a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciados, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerá-las substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciados não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

| Estilo do BMJ Best Practice | |
|-----------------------------|--------|
| Numerais de 5 dígitos | 10,000 |
| Numerais de 4 dígitos | 1000 |
| Numerais < 1 | 0.25 |

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Juan P. Olano, MD

Professor

Department of Pathology, University of Texas Medical Branch, Galveston, TX

DIVULGAÇÕES: JPO is the author of a number of references cited in this monograph.

// Colegas revisores:

Linda S. Nield, MD

Associate Professor of Pediatrics

West Virginia University School Of Medicine, Morgantown, WV

DIVULGAÇÕES: LSN declares that she has no competing interests.

Richard Reithinger, MD, PhD

Professor

London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK

DIVULGAÇÕES: RR declares that he has no competing interests.