



## TRATAMENTO PARA ERLICHIOSE COM DOXIFIN<sup>®</sup> TABS EM CÃO COM RESISTÊNCIA A DOXICICLINA HUMANA – RELATO DE CASO

GABRIEL AGUIAR PAVILAK; ANA CAROLINA ALVES DOS SANTOS; ANA PAULA MERA FRANCISCATTI XAVIER; LEONARDO MARTINS LEAL; DANIELLI APARECIDA LAVELLI

### RESUMO

A erliquiose monocítica canina (EMC) é uma afecção causada por bactérias, do gênero *Ehrlichia canis*, que acometem principalmente cães, sendo transmitida pelo carrapato marrom (*Rhipicephalus sanguineus*). Os sinais clínicos são inespecíficos, como febre, letargia, hiporexia e estão relacionados principalmente com a fase da doença que o animal se encontra (aguda, subclínica e crônica), no entanto, alterações laboratoriais e de imagem, como trombocitopenia significativa, esplenomegalia e hepatomegalia, são comumente encontrados. Caso o animal desenvolva a forma crônica, sinais mais graves como disfunção renal e hepática podem ocorrer, assim como alteração no funcionamento da medula óssea, originando distúrbios hematológicos graves. O diagnóstico presuntivo se baseia nos exames laboratoriais e no histórico do paciente, observando a presença trombocitopenia significativa ou visualização de ectoparasitas no ambiente ou no corpo do animal, no entanto, o diagnóstico definitivo ocorre com a utilização de testes rápidos, visualização do parasita em análise microscópica do sangue ou realização de PCR para avaliação da existência de anticorpos contra *Ehrlichia canis* ou de outros parasitas intracelulares. O tratamento mais relatado para a resolução da doença, é utilizando antibióticos da família das tetraciclina, como a doxiciclina, por um período maior que 20 dias. Além do tratamento, a prevenção é algo indispensável para reduzir os riscos do animal adquirir a doença, com utilização de antiparasitários na dosagem correta. Apesar desse tratamento ser bem estabelecido pela comunidade científica, existe uma escassez de trabalhos avaliando os efeitos da doxiciclina humana quando comparada à veterinária, por isso, o intuito deste relato é descrever o caso de um cão, fêmea, da raça Pastor-Alemão, que foi acompanhado desde o dia 01/09/22 até 12/12/22, onde passou pelo tratamento contra erliquiose com doxiciclina humana por mais de 45 dias, sem sucesso, e só respondeu de forma positiva ao tratamento quando passou a se fazer uso da Doxifin<sup>®</sup> Tabs, na posologia e administração correta, possuindo uma melhora do quadro da trombocitopenia persistente.

**Palavras-chave:** Animal; Carrapato; Erlichia; Tetraciclina; Trombocitopenia;

### 1 INTRODUÇÃO

A erliquiose é uma das doenças mais rotineiras da clínica médica de pequenos animais, sendo causada por bactérias Gram-negativas intracelulares obrigatórias, da ordem das *Rickettsiales*, com a existência dos gêneros *Ehrlichia* e *Anaplasma* (Garcia *et al.*, 2018). A transmissão dessa enfermidade pode ocorrer pela picada de um vetor infectado com a bactéria, o carrapato marrom (*Rhipicephalus sanguineus*), ou por meio de uma transfusão sanguínea, de um animal infectado para outro animal sadio (Silva, 2015), que infectam principalmente os leucócitos dos animais (Greene, 2015). O principal gênero/subtipo dessa doença é a *Ehrlichia canis*.

Em 1935, Donetein e Lestoquard, identificaram esse agente no organismo de cães que possuíam carrapatos pelo corpo (Silva *et al.*, 2011), a partir disso, diversos casos dessa doença foram sendo relatos em todo mundo, acometendo principalmente indivíduos da família Canidae, como coioote, raposa e o cão doméstico, pois são considerados os hospedeiros reservatórios da doença (Greene, 2015). A principal forma de transmissão é através da picada do vetor *Rhipicephalus sanguineus* (carrapato marrom do cão), que ao se alimentar do sangue canino, pode infectar o animal ou se infectar com a *E. canis* (na forma de larva ou ninfa), nos casos em que o cão já é o reservatório (Greene, 2015). Quando o animal se infecta, ele pode ser assintomático ou demorar para apresentar sinais clínicos, pois o período de incubação do agente varia, podendo chegar até 3 semanas; no exame clínico, o animal pode apresentar sinais de apatia, depressão, anorexia, perda de peso, hifema, epistaxes e tendência hemorrágica, no entanto, a ocorrência destes sinais está relacionada com a qualidade da resposta imunológica do animal e com os estágios que a doença possui, sendo eles agudos, subclínicos e crônicos (Greene, 2015).

Em exames laboratoriais, tanto na fase crônica quanto na fase aguda, é possível encontrar alterações hemolíticas consideráveis, como trombocitopenia (moderada/grave), anemia discreta, hiperproteinemia, e leucopenia, sendo que sinais graves, como a pancitopenia e anemia significativa, estão relacionados com a fase crônica, devido uma alteração no funcionamento medular. Segundo Woody e Hoskins (1991), essa forma crônica ocorre mais frequentemente em cães da raça pastor alemão. Mesmo que os sinais sejam considerados graves em ambas as fases, o animal pode evoluir para um estágio subclínico da doença, onde ele apresenta uma melhora no quadro clínico, no entanto, essa melhora ocorreu devido ao próprio sistema imunológico do animal, ou algum tratamento realizado contra a doença e ocorreu de forma errônea, sendo que as principais alterações observadas são uma discreta redução plaquetária e no hematócrito. Conforme afirmam De Castro (2004) e McVey (2016), alterações como esplenomegalia e hepatomegalia no exame ultrassonográfico, mesmo que inespecíficos, são achados frequentes no estágio agudo da doença, podendo persistir até a cronicidade da doença.

Para o diagnóstico, é imprescindível que se realize o hemograma completo e bioquímico (ALT, Creatinina e PPT), para avaliar o quadro geral do animal, e posteriormente, de forma mais específica, podem ser feitos os testes sorológicos (imunofluorescência indireta), PCR (detecção genética da bactéria), testes rápidos, e patológicos/citológicos através do esfregaço sanguíneo, principalmente de ponta de orelha, onde pode-se observar a presença de agregados de bactérias, conhecidos como mórulas, de *E. canis* dentro de leucócitos ou macrófagos (Greene, 2015).

Para o tratamento dessa afecção, o uso de agentes antibacterianos associado à clínica do animal (suporte), são necessários para se obter um bom prognóstico, no entanto, caso o animal não seja tratado nos estágios iniciais da doença, e acabe progredindo pra fase crônica, os cães podem acabar não respondendo ao tratamento, devido a gravidade dos sinais sistêmicos (Greene, 2015). Os antibacterianos mais utilizados na clínica médica, pertencem a classe das tetraciclina, como a doxiciclina, tetraciclina e oxitetraciclina, sendo a doxiciclina considerada de eleição, pois devido ao seu mecanismo de ação, ela é capaz de adentrar no SNC de forma mais eficiente, além do fato de possui uma meia-vida mais longa. Em um estudo realizado por Breitschwerdt (1998), que utilizou a doxiciclina na dose de 5mg/kg, BID, durante um período máximo de 14 dias, obtiveram um resultado eficaz na eliminação do agente em 8 dos 13 cães com infecção aguda. A *Ehrlichial Consensus Statement do American College of Veterinary Internal Medicine* recomenda que o tratamento com doxiciclina seja feito na dose mínima de 10 mg/kg/dia, durante 28 dias (Neer *et al.*, 2002). Como o tratamento suporte varia de acordo com o quadro clínico do animal, não é possível determinar com exatidão um protocolo para todos os casos, no entanto, anti-inflamatórios, analgésicos, protetores gástricos, fluidoterapia e

transfusões sanguíneas, podem acabar sendo necessárias; o uso de corticoides em doses baixas, por um curto período, pode ser essencial para a melhora do prognóstico, visto que ele tende a reduzir os riscos de hemorragias, devido ao déficit plaquetário, por conta de sua atuação no sistema imune (Greene, 2015). Para o sucesso do tratamento, é necessário que o tutor esteja ciente de como deve ser realizado todo o protocolo, desde a sua posologia até a forma correta de administração, pois alimentos que contenha ferro (carnes vermelhas), leites e derivados, se dados juntamente com o antibiótico, acabam inativando-o, reduzindo assim sua eficácia e absorção no intestino delgado (Silva, 2015; Brunton *et al.*, 2007). Segundo Greene (2015), é provável que exista uma determinada resistência de algumas cepas da *Ehrlichia* ao tratamento com doxiciclina, por conta da gravidade do quadro ou mutação propriamente, o que dificultaria na melhora clínica do animal.

Diante da suposição de que determinadas cepas bacterianas poderiam ser resistentes à determinados protocolos de tratamento, associado com a individualidade de cada animal, objetiva-se com este trabalho relatar um caso de resistência à doxiciclina humana, em um cão da raça Pastor-alemão, que mesmo passando por 56 dias de tratamento contra a erliquiose, só obteve melhora do quadro clínico após realizar o protocolo de tratamento completo com o Doxifin<sup>®</sup> Tabs.

## 2 RELATO DE CASO/EXPERIÊNCIA

Foi atendido em Clínica Veterinária Uningá, PR, no dia 01/09/2022, um cão da raça Pastor-alemão, fêmea, inteira, com 8 anos de idade, pesando 27 kg. Na anamnese, foi relatado pelo tutor que o animal apresentava um nódulo na cadeia mamária, com evolução de 2 anos. O tutor relata que o animal apenas tinha sido medicado com dipirona.

Ao exame físico, o animal não apresentava nenhuma alteração significativa e estava em bom estado geral, com tempo de preenchimento capilar (TPC) de 2 segundos e temperatura de 38.7 °C, no entanto, apresentava tumor em M4 esquerda, medindo 12 cm, com aspecto ulcerado, edemaciado, inflamado e havia presença de metástase local em outras mamas. Diante do caso, foi indicado o tratamento cirúrgico, com mastectomia total esquerda associado à ovariosalpingohisterectomia (OSH). Devido à idade do animal e pensando na possibilidade de metástase em outros órgãos, foi indicado a realização de radiografia torácica e ultrassom abdominal. Como tratamento suporte, foi prescrito Dipirona (25mg/kg, BID, VO, 5 dias) e Maxicam<sup>®</sup> (2mg/kg, SID, VO, 5 dias).

No dia 12/09/2022, o animal retornou à Clínica Veterinária para realização dos exames pré-operatórios, como de imagem, hematológico completo e bioquímico (ALT e Creatinina). No ultrassom, as alterações encontradas foram esplenomegalia, com aumento de ecogenicidade, e sinais sugestivos de gastrite, sem outras alterações significativas. Com relação ao exame radiográfico, observou-se achados compatíveis com senilidade. Após resultado do exame laboratorial, foi observado hiperproteinemia e trombocitopenia significativa (Figura 1), portanto, correlacionando as alterações hematológicas e de imagem, sugeriu-se a hipótese de infecção sistêmica por hemoparasita (erliquiose), logo, a cirurgia foi adiada até melhora clínica. Como o diagnóstico era presuntivo, foi solicitado a realização de um teste rápido para erliquiose.

**Figura 1** - Exame hematológico realizado no dia 12/09.

Materiais: Soro com EDTA Coletado em: 12/09/2022 11:30 Método: Automatizado - Nível: Kitaker

Valores de Referência

ERITROGRAMA		
Hemácias .....	6,33 / $\mu$ L	4,5 a 9,5 x10 <sup>12</sup>
Hemoglobina .....	15,0 g/dL	12,0 a 18,0
Hematócrito .....	43 %	37 a 55
V.C.M. ....	67,9 fl.	65,0 a 119,2
C.H.C.M. ....	34,9 g/dL	37,0 a 56,0
R.D.W. ....	12,1 %	12,0 a 16,5
Plaquetas .....	100.000 / $\mu$ L	200.000 a 500.000
P.P.T. ....	9,1 g/dL	5,5 a 8,0

Fonte: O autor.

No dia 14/09 foi realizado o teste rápido, confirmando o resultado positivo para erliquiose. Sendo assim, foi iniciado o tratamento, sendo prescrito Omeprazol (1mg/kg, SID, VO, por 28 dias), Doxiciclina Humana (10mg/kg, BID, VO, por 28 dias) e Prediderm<sup>®</sup> (1mg/kg, VO, BID, por 5 dias), até novas recomendações. Foi passado ao tutor que o Omeprazol deveria ser dado logo pela manhã, em jejum, e que a Doxiciclina não deveria ser administrada juntamente com carne vermelha e derivados lácteos, por conta de sua influência negativa sobre a ação do fármaco.

No dia 04/10, o animal retornou a Clínica Veterinária para a realização de novos exames de sangue para avaliar a melhora do quadro clínico e resposta ao tratamento. No mesmo dia, com o resultado dos exames, foi observado uma hiperproteinemia sutil, aumento de ALT e uma trombocitopenia ainda mais acentuada que a primeira (92.000/ $\mu$ L), diante disso, optou-se por realizar uma conversa com o tutor por telefone, para confirmar se o medicamento estava sendo feito de forma correta, o qual relatou que estava administrando a Doxiciclina humana em um pedaço de queijo, pois o animal não estava se alimentando. Diante deste fato, uma nova prescrição foi feita, com uma mudança no número de dias, pois o animal já estava realizando o tratamento, mesmo que de forma errônea; foram prescritos Omeprazol (1mg/kg, SID, VO, por 15 dias) e Doxiciclina Humana (10mg/kg, BID, VO, por 15 dias), com ênfase na forma de administração correta.

No dia 03/11, o animal retornou à clínica para realizar uma nova coleta de sangue. No dia 09 de novembro, o tutor retornou, pois novamente os exames demonstraram uma piora clínica, com redução na concentração plaquetária (Figura 2), por isso, foi realizado uma nova consulta. Na anamnese, foi constatado que o animal estava mais apático, tinha emagrecido (26,6 kg), devido a diminuição de apetite, e o tutor tinha realizado a administração de ivermectina há cerca de 30 dias, ademais, não apresentou alterações significativas em exame físico, além da piora no aspecto do tumor ulcerado em M4, que possuía presença de larvas em seu interior. Devido o animal não estar respondendo ao tratamento, surgiu a hipótese de que a erliquiose estava associada com alguma outra doença, no caso, babesiose ou anaplasmose. Portanto, foram colhidos novos exames de sangue, para realização PCR e do hemograma completo e bioquímico (Ureia, Creatinina, ALT e FA). Posteriormente à coleta, foram administrados pela via subcutânea Imizol (0,044ml) e Atropina (1ml), como prevenção de alterações cardíacas por conta do Imizol. Como tratamento suporte, levando em consideração todo histórico clínico do animal com Doxiciclina Humana, que não surtiu efeito algum, foi prescrito Omeprazol (1mg/kg, SID, VO, por 28 dias) e Doxifin<sup>®</sup> Tabs de 100mg (10mg/kg, BID, VO, por 28 dias), seguindo as recomendações do fabricante (Ourofino Saúde Animal), onde orienta que devem ser administrados 1 comprimido para cada 10 kg, no entanto, devido a cronicidade do caso, foi estabelecido para o tutor fornecer ao animal 3 comprimidos, duas vezes ao dia, pois o mesmo apresentava um peso relativamente próximo ao ideal para a dose e pensando na cronicidade do caso, visto que o animal não tinha respondido ao tratamento convencional com doxiciclina humana por mais de 45 dias (mesmo o fabricante recomendando apenas uma vez ao dia). Para

tratamento do tumor ulcerado, foi prescrito um endectoparasiticida (com o intuito de provocar a eliminação das larvas da região) e limpeza da ferida com solução fisiológica a cada 8 horas, até o dia da cirurgia.

**Figura 2** - Exame hematológico realizado no dia 03/11.

<b>HEMOGRAMA</b>		
MATERIAL: sangue com EDTA	Método: automatizado BC-200Net Mindray; Esfregaço sanguíneo corado por Romanowsky	
<b>Eritrograma</b>		
Hemácias (x10 <sup>9</sup> /µL):	7,13	Valores de Referência 5,5 a 8,5
Hemoglobina (g/dL):	18,7	12,0 a 18,0
Hematócrito (%):	53	37,0 a 55,0
VCM (fL):	74,8	60,0 a 77,0
CHCM (g/dL):	35,1	32,0 a 36,0
RDW:	13,4	12,0 a 15,0
Metarubricitos:	02 /100 leucócitos	0
Plaquetas (µL):	77.000	200.000 a 500.000

Fonte: O autor.

No dia 28/11, o tutor retornou à Clínica Veterinária para realização de novos exames, já que os realizados no dia 09/11, ainda havia presença de trombocitopenia, porém, com um aumento gradual. No PCR, não foi detectado a presença de Babesia sp. e Ehrlichia sp. O resultado saiu no mesmo dia, onde pode-se observar uma melhora na concentração plaquetária (240.000/µL), além do resultado negativo de hemoparasitas no esfregaço sanguíneo (Figura 3). Na mesma semana, dia 01/12, o animal realizou a cirurgia de mastectomia total esquerda e OSH, sem intercorrências; o tumor foi enviado para o histopatológico, que posteriormente obteve-se o diagnóstico de carcinoma mamário em tumor misto Grau II. Como receita pós-cirúrgica, foram prescritos Omeprazol (1mg/kg, SID, VO, por 10 dias), Cefalosporin<sup>®</sup> (25mg/kg, BID, VO, por 10 dias), Dipirona (25mg/kg, BID, VO, por 7 dias), Maxicam<sup>®</sup> (2mg/kg, SID, VO, 5 dias). O animal retornou dia 12/12 para retirada dos pontos, se apresentando com comportamento alerta, se alimentando normalmente e com boa recuperação clínica.

**Figura 3** - Exame hematológico realizado no dia 28/11.

<b>ERITROGRAMA</b>		
MATERIAL: Sangue com EDTA Coletado em: 28/11/2022 11:10 Método: Automatizado - Ribon Kohlen	Valores de Referência	
Hemácias.....	6,15 /µL	5,5 a 8,5 x10 <sup>6</sup>
Hemoglobina.....	15,8 g/dL	12,0 a 18,0
Hematócrito.....	44 %	37 a 55
V.C.M.....	71,5 fL	60,0 a 77,0
C.H.C.M.....	35,9 g/dL	30,0 a 36,0
R.D.W.....	12,6 %	12,0 a 15,0
Plaquetas.....	240.000 /µL	200.000 a 500.000

Fonte: O autor.

### 3 DISCUSSÃO

Na primeira consulta, o animal não apresentava nenhuma alteração de comportamento e nem de exame físico, sendo que o principal motivo da vinda ao veterinário, foi por conta do nódulo ulcerado em cadeia mamária M4. Isso ocorre devido os sinais clínicos dessa doença, podem não ser específicos ou o animal pode apresentar a doença no estágio subclínico, visto que a mesma apresenta 3 estágios, dificultando assim o diagnóstico (Woody; Hoskins, 1991). Devido à dificuldade de se obter um diagnóstico confirmatório por meio da clínica, é imprescindível que se utilize exames laboratoriais. Dentre os mais utilizados, estão os testes de ELISA, visualização de mórulas de E. canis em esfregaço sanguíneo, PCR e mais recentemente

estão os testes rápidos, em especial o Conclue ERLIQUIOSE<sup>®</sup>, que apesar de não ter sido utilizado no presente caso, este teste vem sendo usado em diversos atendimentos na Clínica Veterinária da UNINGÁ, identificando de forma rápida e eficiente a presença do anticorpo contra a *Ehrlichia canis*.

O tratamento se baseia na utilização de antibióticos, sendo os mais utilizados a tetraciclina, oxitetraciclina e doxicilina, com o período de duração variando de 3 a 4 semanas (casos agudos), ou em casos crônicos, podendo perdurar até 2 meses (Woody; Hoskins, 1991). No relato em questão, na primeira tentativa de tratamento ocorreu no dia 14/09, posteriormente descobriu-se que o tutor estava administrando a medicação com um queijo, logo, a doxiciclina teve sua ação prejudicada por conta do alimento, impossibilitando melhora do quadro. Segundo Golan (2014), esse fenômeno ocorre devido a ação farmacológica da droga, pois ao se administrar determinados alimentos, o fármaco tem sua absorção e penetração comprometida, impedindo que ele penetre nas bactérias Gram-negativas por difusão passiva, através de proteínas, se direcionando até a membrana citoplasmática interna, por isso, recomenda-se a sua administração com o estômago vazio. Em adição, é importante ressaltar que a forma de administração é uma parte importante do tratamento, visto que alguns alimentos possuem íons, como cálcio, ferro e magnésio, resultando em uma quelação do fármaco (Longhofer, 1988).

Atualmente, o fármaco de escolha para o tratamento é a doxiciclina, devido sua alta taxa de absorção pela via oral, que ocorre principalmente na porção superior do intestino delgado, além do fato de não serem eliminadas pelas vias renais e possuírem um tempo de meia vida longa (16 a 18 horas) (Deck; Winston, 2017). No relato, optou-se pelo uso da Doxifin<sup>®</sup> Tabs na consulta do dia 03/11, quando o animal não respondeu ao tratamento com doxiciclina humana por mais de 45 dias. O Doxifin<sup>®</sup> Tabs, além de poder ser administrado junto com ração ou alimento (respeitando as restrições de alimentos com íons não recomendados), possui ação comprovada contra diversos patógenos, pois manteve sua concentração plasmática acima dos níveis de concentração inibitória mínima (CIM) por 24 horas, em 100% dos cães do estudo, todavia, optamos pela utilização a cada 12 horas, sem observar qualquer alteração negativa no exame de sangue após 25 dias de tratamento.

Até o momento, nenhum trabalho comparando os efeitos clínicos da Doxiciclina humana e Doxiciclina Veterinária (Doxifin<sup>®</sup> Tabs) foi publicado, o que impossibilita de certa forma comparar os dados obtidos desse relato com outras literaturas, no entanto, isto se caracteriza como algo passível se futuros estudos, principalmente naquelas em que a fase crônica é mais comum de ocorrer, como o Pastor-alemão e possivelmente a raça Spitz Hound (Woody; Hoskins, 1991; Shipov *et al.*, 2008).

#### 4 CONCLUSÃO

A erliquiose é uma doença comum na rotina de pequenos animais e possui sinais inespecíficos, ou muitas vezes se apresenta de forma assintomática, é importante considerá-la como um diagnóstico diferencial em casos onde o animal se apresenta apático e com alterações de comportamento. O diagnóstico presuntivo ocorre através de exames hematológicos e de imagem, sendo a trombocitopenia e esplenomegalia os principais achados, assim como no presente caso. A resposta ao tratamento medicamentoso com administração de doxiciclina humana tende a melhorar o quadro clínico dos animais tratados, no entanto, no presente relato isso não ocorreu, mesmo após os tutores serem informados sobre a forma de administração correta, onde o animal só obteve melhora do quadro de trombocitopenia persistente com a utilização do Doxifin<sup>®</sup> Tabs, sendo possível a realização da cirurgia de mastectomia total unilateral esquerda associada à OSH sem intercorrências, havendo assim a alta médica do animal no dia 12/12/22, com ausência de alterações clínicas e hematológicas. Novos estudos devem ser incentivados, comparando a eficácia da doxiciclina em diferentes raças, assim como

sua farmacodinâmica no organismo.

## REFERÊNCIAS

BREITSCHWERDT, E. B.; HEGARTY, B. C.; HANCOCK, S. I. Doxycycline hyclate treatment of experimental canine ehrlichiosis followed by challenge inoculation with two Ehrlichia canis strains. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 42, n. 2, p. 362-368, 1998.

BRUNTON, L. et al. **Goodman and Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics**. USA: The McGraw-Hill Professional, 2007, 642p.

DE CASTRO, M. B. et al. Experimental acute canine monocytic ehrlichiosis: clinicopathological and immunopathological findings. **Veterinary parasitology**, v. 119, n. 1, p. 73-86, 2004.

DECK, D. H; WINSTON, L. G. Tetraciclina, macrolídeos, clindamicina, cloranfenicol, estreptograminas e oxazolidinonas. In: KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. **Farmacologia Básica e Clínica**. 13. ed. Porto Alegre: AMGH, Cap. 44. p. 788-798, 2017.

GARCIA, D. A. et al. Erliquiose e Anaplasmose canina-Revisão de literatura. **Revista Científica Unilago**, v. 1, n. 1, 2018.

GOLAN, D. et al. **Princípios de farmacologia: a base fisiopatológica da farmacoterapia**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014, 972p.

GREENE, C. E. **Doenças infecciosas em cães e gatos**. 4. ed. Rio de Janeiro: Roca, 2015, 1404p.

SILVA, I. P. M. **Erliquiose canina – Revisão de Literatura**. Revista Científica de Medicina Veterinária, ano XIII, n.24, p. 1-15, 2015.

SILVA, M. V. M. et al. Erliquiose canina: revisão de literatura. **Arquivos de Ciências Veterinárias e Zoologia da UNIPAR**, v. 14, n. 2, p. 139-143, 2011.

SHIPOV, A. et al. Prognostic indicators for canine monocytic ehrlichiosis. **Veterinary parasitology**, v. 153, n. 1-2, p. 131-138, 2008.

LONGHOFER, S. L. Chemotherapy of rickettsial, protozoal, and chlamydial diseases. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 18, n. 6, p. 1183-1196, 1988.

NEER, T. M. et al. Consensus statement on ehrlichial disease of small animals from the infectious disease study group of the ACVIM. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 16, n. 3, p. 309-315, 2002.

MCVEY, S.; KENNEDEY, M; CHENGAPPA, M. V. **Microbiologia veterinária**. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016, 632p.

WOODY, B. J.; HOSKINS, J. D. Ehrlichial diseases of dogs. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 21, n. 1, p. 75-98, 1991.