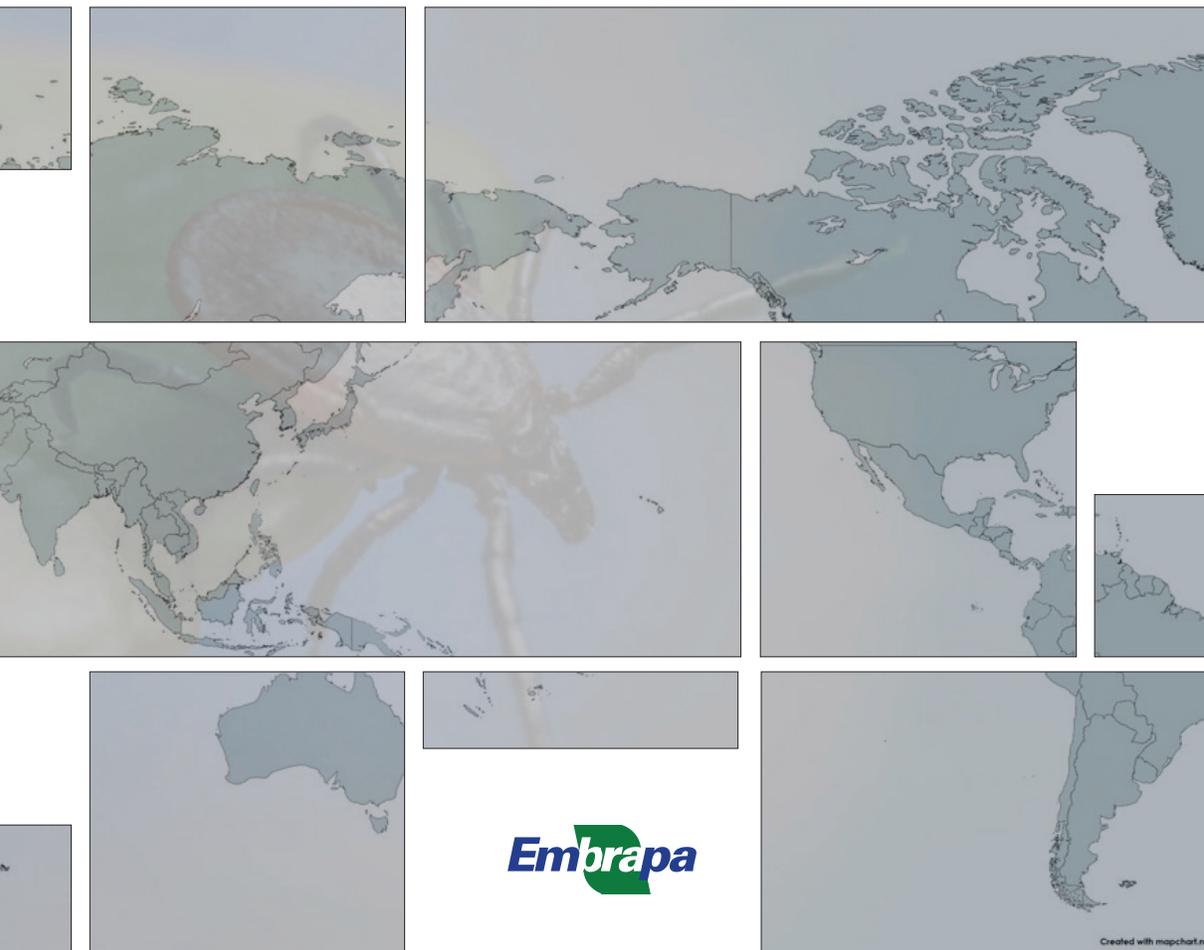


Doenças transmitidas por carrapatos: uma visão geral baseada em casos reportados entre 2017 – 2021 na plataforma PROMED



**Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária
Embrapa Gado de Corte
Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento**

DOCUMENTOS 302

Doenças transmitidas por carrapatos: uma visão geral baseada em casos reportados entre 2017 – 2021 na plataforma PROMED

*Leandro de Oliveira Souza Higa
Marcos Valério Garcia
Gervásio Henrique Bechara
Renato Andreotti*

Embrapa Gado de Corte
Campo Grande, MS
2022

Exemplares desta publicação podem ser adquiridos na:

Embrapa Gado de Corte
Av. Rádio Maia, 830, Zona Rural, Campo Grande, MS,
79106-550, Campo Grande, MS
Fone: (67) 3368 2000
Fax: (67) 3368 2150
www.embrapa.br
www.embrapa.br/fale-conosco/sac

Comitê Local de Publicações
da Embrapa Gado de Corte

Presidente
Rodrigo Amorim Barbosa

Secretário-Executivo
Rodrigo Carvalho Alva

Membros
Alexandre Romeiro de Araújo, Davi José
Bungenstab, Fabiane Siqueira, Gilberto
Romeiro de Oliveira Menezes, Luiz Orcício
Fialho de Oliveira, Marcelo Castro Pereira,
Mariane de Mendonça Vilela, Marta Pereira
da Silva, Mateus Figueiredo Santos, Vanessa
Felipe de Souza

Supervisão editorial
Rodrigo Carvalho Alva

Revisão de texto
Rodrigo Carvalho Alva

Tratamento das ilustrações
Rodrigo Carvalho Alva

Projeto gráfico da coleção
Carlos Eduardo Felice Barbeiro

Editoração eletrônica
Rodrigo Carvalho Alva

Foto da capa
Leandro de Oliveira Souza Higa

1ª edição
Publicação digitalizada (2022)

Todos os direitos reservados.

A reprodução não autorizada desta publicação, no todo ou em parte,
constitui violação dos direitos autorais (Lei nº 9.610).

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Embrapa Gado de Corte

Doenças transmitidas por carrapatos : uma visão geral baseada em casos
reportados entre 2017 - 2021 na plataforma PROMED / Leandro de
Oliveira Souza Higa ... [et al.]. – Campo Grande, MS : Embrapa Gado
de Corte, 2022.

PDF (74 p.) : il. color. – (Documentos / Embrapa Gado de Corte, ISSN
1983-974X ; 302).

1. Babesiose. 2. Carrapato. 3. Epidemiologia. 4. Patógeno. 5. Proto-
zoário. 6. Saúde pública. 7. Vetor. I. Higa, Leandro de Oliveira Souza.
II. Garcia, Marcos Valério. III. Bechara, Gervásio Henrique. IV. Andreotti,
Renato. V. Série.

CDD 595.42

Autores

Leandro de Oliveira Souza Higa

Biólogo, doutor em Doenças Infecciosas e Parasitárias, Bolsista DCR CNPq, Embrapa Gado de Corte, Campo Grande, MS

Marcos Valério Garcia

Biólogo, doutor em Microbiologia Agropecuária, Bolsista DCR Biotick/Fundapam, Embrapa Gado de Corte, Campo Grande, MS.

Gervásio Henrique Bechara

Médico Veterinário, doutor em Patologia, Professor da Pontifícia Universidade Católica do Paraná – PUCPR, Curitiba, PR.

Renato Andreotti

Médico-Veterinário, doutor em Biologia Molecular, pesquisador da Embrapa Gado de Corte, Campo Grande, MS.

Sumário

Introdução.....	7
Método de Análise	10
Vírus (Tabela 1)	11
Bactéria (Tabela 2)	31
Protozoário (Tabela 3)	51
Referências	61

Introdução

Carrapatos são animais invertebrados pertencentes ao filo Arthropoda, palavra de origem grega que significa “arthron” (juntas) e “podos” (pés), ou seja, o grupo apresenta característica em comum de “pés articulados”. Possuem ainda corpo segmentado em duas partes: idiossoma (porção posterior) e o gnatossoma (porção anterior onde se localiza o aparelho bucal). Com relação à alimentação, os carrapatos são estritamente hematófagos, necessitando de sangue para completar seu desenvolvimento. É durante o processo de hematofagia que o contato entre patógenos presentes no interior do carrapato pode ser promovido aos seus respectivos hospedeiros mediante a picada e liberação da saliva, processo inerente para evitar a coagulação sanguínea. De forma geral, se comparado a outros artrópodes que transmitem doenças, os carrapatos estão atrás apenas dos mosquitos como vetores de agentes infecciosos, tanto na saúde pública quanto na medicina veterinária (DUVALLET *et al.*, 2018).

Dentre as mais de 900 espécies de carrapatos presentes no mundo, aproximadamente 10% são considerados vetores de diversos agentes infecciosos causadores de doenças, como por exemplo vírus, bactérias e protozoários (JONGEJAN & UILENBERG, 2004). Para exemplificar a importância dos carrapatos com relação a saúde pública, citamos uma lista de doenças de potencial urgência e atenção no ano de 2015 feita pela Organização Mundial da Saúde: Febre hemorrágica da Criméia e Congo, Ebola vírus, Marburg, Febre Lassa, MERS e SARS (coronavírus), Nipah e Rift Valley Fever (WHO publishes list of top emerging diseases likely to cause major epidemics; Prioritizing diseases for research and development in emergency contexts (who.int)). Atualmente sabemos da decorrência e grande gravidade da pandemia causada por um deles, o SARS-Cov19. Vale ressaltar que dentre as doenças citadas, os carrapatos possuem a capacidade de transmitir uma delas (febre hemorrágica da Criméia e do Congo) e muitas outras que serão citadas e comentadas no presente trabalho.

Vários são os fatores que corroboram para manutenção de uma espécie de carrapato como transmissor de patógenos, como revisado por De La Fuente *et al.* (2017 - adaptado): 1) Gama de hospedeiros - Carrapatos que

são expostos a vários hospedeiros (por exemplo *Amblyomma sculptum*: capivara, cavalo, roedores dentre outros) apresentam maior variedade de patógenos que carrapatos com gama restrita de hospedeiros (por exemplo: *Rhipicephalus microplus*: animais ungulados, principalmente bovinos). 2) Número de hospedeiros - Carrapatos que apresentam ciclo de vida heteroxeno, ou seja, necessitam de mais de um hospedeiro para completar seu ciclo também aumentam a exposição a patógenos. 3) Patógenos devem ser capazes de infectar o intestino do carrapato, passando por suas defesas imunológicas. 4) Capacidade de patógenos em infectar a glândula salivar. 5) Interação com a microbiota do carrapato. 6) Competição entre patógenos; alguns microrganismos podem ter ação inibitória entre espécies diferentes. 7) Fatores abióticos – a temperatura é uma variável que pode favorecer ou não o desenvolvimento e sobrevivência de patógeno nos carrapatos.

Com objetivo de demonstrar a grande diversidade de países no mundo afetados por uma ou mais doenças, apresentamos na Figura 1 a distribuição de doenças transmitidas por carrapatos, sendo exemplos de patógenos de origem viral, bacteriana e também protozoário. Nota-se ainda que para as enfermidades em questão (anaplasmose granulocítica humana, doença de Lyme, febre hemorrágica da Criméia e do Congo, vírus da encefalite transmitida por carrapato e babesiose), apresentam grande parte dos relatos no hemisfério Norte, porém possuem também ampla distribuição mundial (DE LA FUENTE et al., 2017).

De maneira geral as doenças transmitidas por carrapatos não apresentam mecanismos profiláticos diretos como uso de vacinas, exceto a encefalite transmitida por carrapato (Tick-borne encephalitis). Sendo assim, estudos epidemiológicos ou na temática de controle destas doenças se baseiam principalmente no controle dos vetores e conhecimento da distribuição do mesmo, sendo a vigilância epidemiológica o conjunto de ações de grande importância em todo mundo. A principal forma de relatar a presença de doenças ou mesmo o avanço de vetores em diferentes regiões é por meio da publicação de artigos científicos ou pelo uso de plataformas de comunicação como o ProMED.

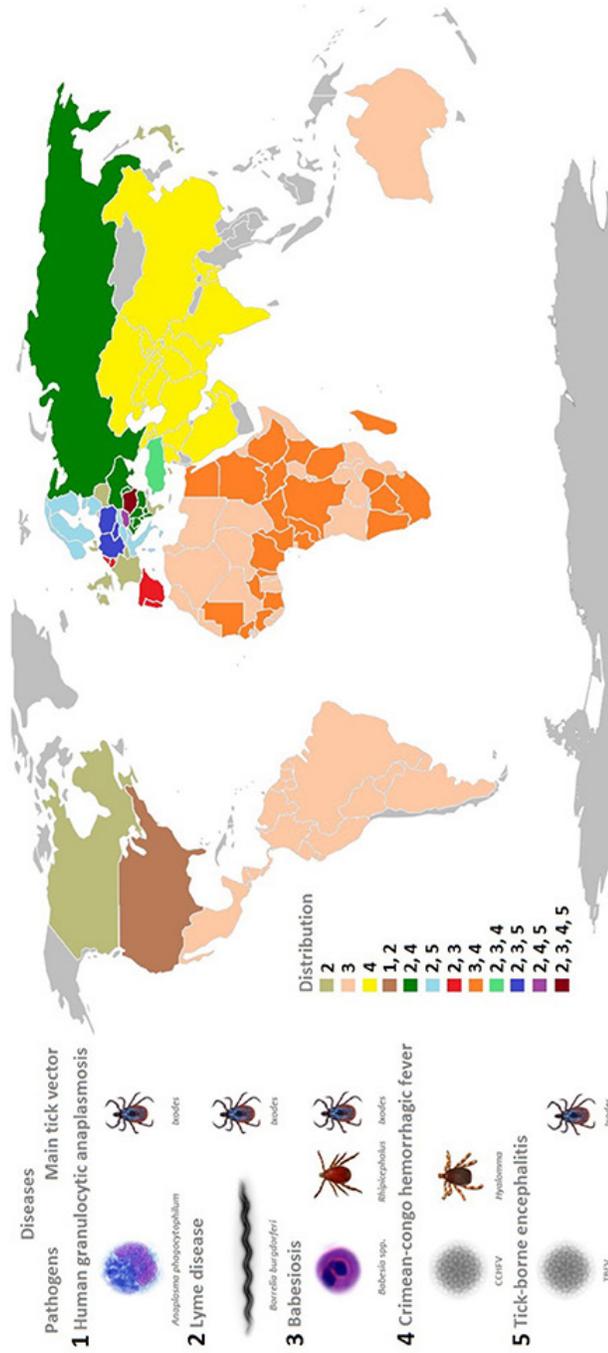


Figura 1. Distribuição de patógenos transmitidos por carrapatos considerados modelo para representação de bactérias, vírus e protozoários de importância médico-veterinária. Adaptado de DE LA FUENTE *et al.*, 2017.

Método de Análise

Informações fornecidas via e-mail pela plataforma ProMED durante os anos de 2017 a 2021 foram compiladas e revisadas com relação a doenças transmitidas por carrapatos, buscando fornecer um panorama geral sobre o assunto no mundo. Cada e-mail foi revisado e as informações contidas no mesmo foram buscadas na forma de artigos científicos nas seguintes plataformas de busca: PubMed e Google Acadêmico. Sendo assim, as informações provenientes da plataforma ProMED serviram para nortear a presente revisão, adicionando ainda artigos adjacentes ou notícias encontradas em busca, desde que se encaixasse no período descrito. Todos os relatos foram inseridos em tabelas separadas em: vírus, bactéria e protozoário; incluindo o patógeno e o vetor envolvido quando descritos, ano, local e referência a publicação.

Vírus (Tabela 1)

Agente causal	País	Contato com:	Detectado em:	Diagnóstico	Ano	Referência
Vírus da encefalite	Suíça	-	-	Vários casos	2019-21	Switzerland Federal Office of Public Health (FOPH)
Vírus da encefalite	República Tcheca	carrapato	Humano	Sorológico	2021	Krbková et al., 2021
Vírus da encefalite ou Louping ill	Reino Unido	-	<i>I. ricinus</i> e Veado	Molecular e Sorológico, respectivamente	2018-19	Holding et al., 2020
Vírus da encefalite	Reino Unido	-	Humano	Sorologia	2021	Mansbridge et al., 2022
Vírus da encefalite	Dinamarca	carrapato	Humano e <i>Ixodes ricinus</i>	Clinico, sorológico e molecular (RT-qPCR)	2019	Agergaard et al., 2019
Vírus da encefalite	Dinamarca	-	Corça	Sorologia	2013-14	Andersen et al., 2019
Febre hemorrágica CC	África do Sul	carrapato	Humano	-	2019	IOL, 2019
Febre hemorrágica CC	Paquistão	-	Humano	Caso fatal	2019	Jamali, 2019
Febre hemorrágica CC	Uganda	-	Humano	Caso fatal	2019	Daily Monitor, 2019
Febre hemorrágica CC	Afganistão	-	Humano	Caso fatal, 41 mortes	-	WHO, 2017
Febre hemorrágica CC	Paquistão	-	Humano	Caso fatal, 4 mortes	2018	Rehman et al., 2018

Agente causal	País	Contato com:	Detectado em:	Diagnóstico	Ano	Referência
Febre hemorrágica CC	Espanha	-	Humano	Caso fatal	2017	Negredo et al., 2017
Febre hemorrágica CC	Irã	Carrapato e derivados de carne bovina	Humano	RT-PCR e teste sorológico (ELISA)	2017	Salehi-Vaziri et al., 2017
Febre hemorrágica CC	Sudão	-	Humano	Sorologia, PCR e sequenciamento	2015-16	Bower et al., 2019
Doença da Floresta de Kyasunur	Índia	Carrapato (<i>Haemaphysalis spingera</i>)	-	-	2019	Kumar, 2019; Shah et al., 2018
Virus da encefalite de Powassan	Maine - EUA	Carrapato (<i>Ixodes scapularis</i>)	-	Caracterização genética	2019	Robich et al., 2019
Virus da encefalite de Powassan	EUA	Carrapato	Humano	Caso fatal – molecular e sorológico	2020	Yu et al., 2020
Febre do Carrapato do Colorado	EUA	<i>Dermacentor andersoni</i>	Humano	Clínico – Quatro casos	2018	McDonald et al., 2019
Síndrome viral SFTS	Paquistão	-	Humano	Teste sorológico - ELISA	2020	Zohaib et al., 2020
Síndrome viral SFTS	China	<i>Haemaphysalis longicornis</i>	-	-	2018	Zhuang et al., 2018
Síndrome viral SFTS	Taiwan	-	-	Teste Sorológico e Molecular (R. microplius, ovelha e bovinos positivos)	2020	Lin et al., 2020

CC: Criméia-Congo; WHO: World Health Organization (Organização Mundial da Saúde)

Encefalite Transmitida por Carrapatos

Também conhecida como encefalite do carrapato (ou mundialmente como “tick-borne encephalitis”), doença causada pelo vírus pertencente à família Flaviviridae, foi descoberto no ano de 1937 pelo austríaco Zilber. Desde então diversos estudos foram conduzidos, chegando à conclusão de que o vírus possui três subtipos: subtipo Ocidental (“Western Tick-borne Encephalitis”), subtipo Siberiano (“Siberian Tick-borne Encephalitis”) e o subtipo Extremo Oriente (“Far-Eastern Tick-borne Encephalitis”) (revisado por DOBLER et al., 2012). Vale ressaltar ainda que por apresentar ampla distribuição, diversos outros nomes são dados a esta enfermidade, como por exemplo: Encefalite da Europa Central (“Central European Encephalitis”), Encefalite da Primavera-Verão Russa (“Russian Spring Summer Encephalitis”), Encefalite da Taiga (“Taiga Encephalitis”), Meningo-Encefalite do início do verão (“Early Summer Meningo-Encephalitis”), Meningoencefalite Difásica (“Diphasic Meningoencephalitis”), Febre Difásica do Leite (“Diphasic Milk Fever”), Doença de Schneider (“Schneider’s Disease”).

Transmissão e Epidemiologia

Pertencentes ao grupo de vírus conhecido como “arbovírus”, ou seja, vírus que são transmitidos exclusivamente ou principalmente por artrópodes hematófagos, a Encefalite do carrapato tem como principal vetor carrapatos do gênero *Ixodes* sp. As espécies de carrapatos se contaminam durante a alimentação em animal vertebrado e transmitem o agente patogênico ao próximo hospedeiro durante a próxima hematofagia (processo de alimentação). Entre os carrapatos, a transmissão é do tipo transestadial (ou seja, de larva para ninfa e posteriormente para adultos). Dependendo da região, as espécies de carrapatos responsáveis pela transmissão também podem variar, conforme listado: *Ixodes ricinus* é o principal vetor do subtipo Ocidental; *Ixodes persulcatus* (o carrapato da Taiga) para os subtipos Siberiano e Extremo Oriente. Vale ressaltar que o vírus também já foi detectado em carrapatos do gênero *Dermacentor*, sendo possíveis vetores para a doença na Europa (CHITIMIA-DOBLER et al., 2019; LICKOVÁ et al., 2020).

Com relação à transmissão a humanos, a principal forma de infecção ocorre por meio de carrapatos, no qual o mesmo necessita de apenas um curto período de alimentação em uma pessoa para que o vírus possa ser transmitido (DOBLER et al., 2012). Outra particularidade de grande relevância é a ocorrência de transmissão por meio de produtos de origem animal como o leite (VERETA et al., 1991), promovendo a “Febre difásica do leite”. É importante ressaltar que o leite não pasteurizado bem como seus derivados (iogurte, queijo, manteiga, etc.) também estão suscetíveis a contaminação pelo vírus, bem como o leite de outros animais, como cabras e ovelhas (CISAK et al., 2010; DOBLER et al., 2012; PAULSEN et al., 2019).

Devido à ampla distribuição dos vetores em diversos países do hemisfério Norte e a ocorrência de transmissão por outras vias, as localidades com a presença do vírus em carrapatos, animais e seres humanos são conhecidas como “cinturão do vírus da encefalite – *TBE belt*”, conforme revisado por Dobler et al. (2012) e demonstrado na Figura 2. Além dos locais destacados na presente figura, vale ressaltar que países como a Suíça, República Tcheca, Dinamarca e Noruega foram citados na presente revisão com casos relatados via ProMED e artigos científicos, corroborando com os dados apresentados na figura. Acrescenta-se ainda dados como os relatados no Reino Unido (HOLDING et al., 2020; MANSBRIDGE et al., 2022), complementando o estudo de Dobler et al. (2012) e demonstrando a importância da vigilância contínua e sistemas de reporte para monitoramento do avanço da doença.



Figura 2. Prevalência do vírus da encefalite em carrapatos, animais e humanos (DOBBLER et al., 2012).

Sintomas e sinais clínicos

Segundo a literatura, em 70% dos casos o curso da doença ocorre de forma bifásica. Após cinco a 28 dias de período de incubação, o paciente pode apresentar sintomas como mal-estar, dor de cabeça, febre e ocasionalmente dor abdominal. Esse conjunto de sintomas considerados inespecíficos configuram a primeira fase da doença (revisado por Kaiser et al., 2017). Após um breve momento de melhora no estado geral clínico, o segundo estágio se inicia com os seguintes sinais clínicos: meningite (50%), meningoencefalite (40%), meningoencefalomielite (10%). Vale ressaltar ainda que crianças e adolescentes podem apresentar os mesmos sintomas, incluindo os inespecíficos semelhantes ao da gripe.

Diagnóstico

Por meio de exames de sangue, alguns indicativos podem ser citados como forma complementar de diagnóstico: a presença de leucocitose, baixa contagem de plaquetas (trombocitopenia), sedimentação sanguínea acelerada e aumento na presença de proteína C-reativa (CDC, 2014; KAISER et al., 2017). O diagnóstico sorológico também é possível, podendo ser detectado anticorpos IgM específicos com 1-2 semanas de infecção. É importante ressaltar que os testes com apenas IgM positivo apresentam reações cruzadas com outros flavivírus existentes, sendo importante a detecção de anticorpos IgG de forma simultânea ao IgM para caracterizar a fase aguda da doença ou mesmo após algumas semanas para confirmação (revisado por Kaiser et al., 2017).

Outra técnica de grande relevância para o diagnóstico da Encefalite ocorre por meio do uso da RT-PCR (Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real). Este método pode ser utilizado para a detecção do vírus em amostras de sangue ou soro de indivíduos que tenham sido picados de forma recente por carrapatos, funcionando como diagnóstico diferencial para a doença na primeira fase (SAKSIDA et al., 2005; RICCARDI et al., 2019).

Prevenção e tratamento

Até o momento não há medicamentos antivirais específicos para o tratamento do vírus da encefalite, apenas tratamento de suporte aos sintomas e suas complicações clínicas. Neste sentido, a maneira mais eficaz de combate têm sido o uso de vacinas. Diversos países possuem vacinas licenciadas, as quais podemos citar: TicoVac (Pfizer, França), Encepur (GSK, Alemanha), TBE-Moscow (Instituto Chumakov, Rússia), Encevir (Microgen), SenTaiBao (Instituto Biológico de Produtos Changchun na China) (FISCHER et al., 2020). Os esquemas de vacinação variam conforme a localidade, no entanto em todos os casos a administração é por via intramuscular e deve-se consultar os órgãos de saúde responsáveis previamente para viajantes que irão transitar por áreas endêmicas.

Baseado nos dados obtidos por revisão de literatura e no sistema ProMED de notificações, o vírus da encefalite transmitida pelo carrapato foi relatado

em sete de 22 casos reportados no presente estudo. Tal fato demonstra a importância desta doença, com a mesma magnitude da Febre Hemorrágica da Criméia e do Congo, considerada como uma das mais importantes doenças virais transmitidas por carrapatos no mundo.

Vírus da Febre Hemorrágica da Criméia-Congo

A Febre Hemorrágica da Criméia e do Congo (“Crimean-Congo hemorrhagic fever”) é causada pelo vírus pertencente à família Bunyaviridae, grupo taxonômico de reconhecidos arbovírus (transmitido por artrópodes) e robovírus (transmitido por roedores). O primeiro relato de importância na atualidade ocorreu durante a Segunda Guerra mundial, no qual soldados soviéticos se contaminaram na região da Criméia (atual Ucrânia-Rússia) entre os anos de 1944-45. Apesar de relatos em diversos países de doença com os mesmos padrões, somente no ano de 1967 o vírus foi caracterizado após infecção experimental em ratos de laboratório com sangue de um indivíduo contaminado, gerando grandes avanços no estudo da doença, permitindo também a produção de anticorpos e antígenos para investigações posteriores. Estudos utilizando estes antígenos provaram que os isolados virais encontrados na Criméia e no Congo eram indistinguíveis. Tal fato contribuiu para a nomenclatura atual da enfermidade, passando de “Febre Hemorrágica da Criméia” para “Febre Hemorrágica da Criméia e do Congo” (HOOGSTRAAL et al., 1978; WHITEHOUSE, 2004).

Transmissão e Epidemiologia

A Febre Hemorrágica da Criméia e do Congo apresenta duas formas principais de transmissão: contato com tecidos ou fluídos de animal/humano infectado e, por meio da picada de carrapatos infectados com o vírus, sendo esta última a principal delas. Segundo a literatura, diversas espécies possuem potencial interesse dentro da cadeia de transmissão da doença, sendo estes carrapatos pertencentes aos gêneros *Rhipicephalus*, *Hyalomma*, *Ornithodoros*, *Dermacentor* e *Ixodes* spp (HOOGSTRAAL, 1979).

Estudos utilizando diversos métodos de detecção já foram realizados por diferentes pesquisadores, os quais encontraram carrapatos infectados pelo

vírus nas espécies *Rhipicephalus appendiculatus* e *R. turanicus* (YESILBAG et al., 2012; FAKOORZIBA et al., 2015), *R. bursa* (YESILBAG et al., 2012), *R. sanguineus* (TELMADARRAIY et al., 2015; SHAHID et al., 2021), *R. microplus* (SHAHID et al., 2021), *R. decoloratus* (CHIUYA et al., 2021) *R. guilhoni* e *R. evertsii* (ZELLER et al., 1997), *Hyalomma asiaticum* (FAKOORZIBA et al., 2015; SHARIFINIA et al., 2015; TELMADARRAIY et al., 2015), *H. marginatum* (YESILBAG et al., 2012; FAKOORZIBA et al., 2015; SHARIFINIA et al., 2015; TELMADARRAIY et al., 2015; SHAHID et al., 2021), *H. anatolicum* (SHARIFINIA et al., 2015; TELMADARRAIY et al., 2015; SHAHID et al., 2021), *H. dromedarii* (SHARIFINIA et al., 2015; TELMADARRAIY et al., 2015; SHAHID et al., 2021), *H. detritum* (SHARIFINIA et al., 2015; TELMADARRAIY et al., 2015), *H. rufipes* (ZELLER et al., 1997; SHAHID et al., 2021), *H. impressum* (SHAHID et al., 2021); *Dermacentor marginatus* (YESILBAG et al., 2012) e até mesmo na espécie *Amblyomma variegatum* (ZELLER et al., 1997) e *Haemaphysalis inermis* (MEHRAVARAN et al., 2013).

Apesar da relevância dos estudos epidemiológicos e vetoriais, sabe-se até então que o principal vetor da Febre Hemorrágica da Criméia e do Congo são carrapatos pertencentes ao gênero *Hyalomma* sp. (EFSA, 2013; SHARIFINIA et al., 2015). Tal fato também é sugerido pela Organização Mundial da Saúde, como observado na Figura 3 abaixo (mapa da distribuição geográfica), onde existe relação entre locais onde a doença é relatada e a presença dos carrapatos deste gênero. Como pode ser observado no mapa, a Febre Hemorrágica da Criméia e do Congo é considerada uma das arboviroses mais amplamente distribuídas no mundo, perdendo somente para a dengue. Tal fato está ligado a dois principais fatores: o constante aumento de áreas fragmentadas de mata/degradação causados como consequência do avanço na agricultura e a movimentação de animais de criação ou mesmo selvagens (EFSA, 2013), uma vez que dentre os carrapatos supracitados, muitos apresentam relação de parasitismo em animais de criação.

Vale ressaltar ainda que dentro da temática de transmissão, é possível ocorrer infecção durante o processo de abate de animais de criação, seja por meio do contato direto com fluídos do animal ou os carrapatos presentes no mesmo (EL-AZAZY & SCRIMGEOUR, 1997). Ainda com relação aos carrapatos, além da transmissão pela picada, o contato com fluidos oriundos do carrapato estourado por exemplo, também pode ser uma fonte de infecção.

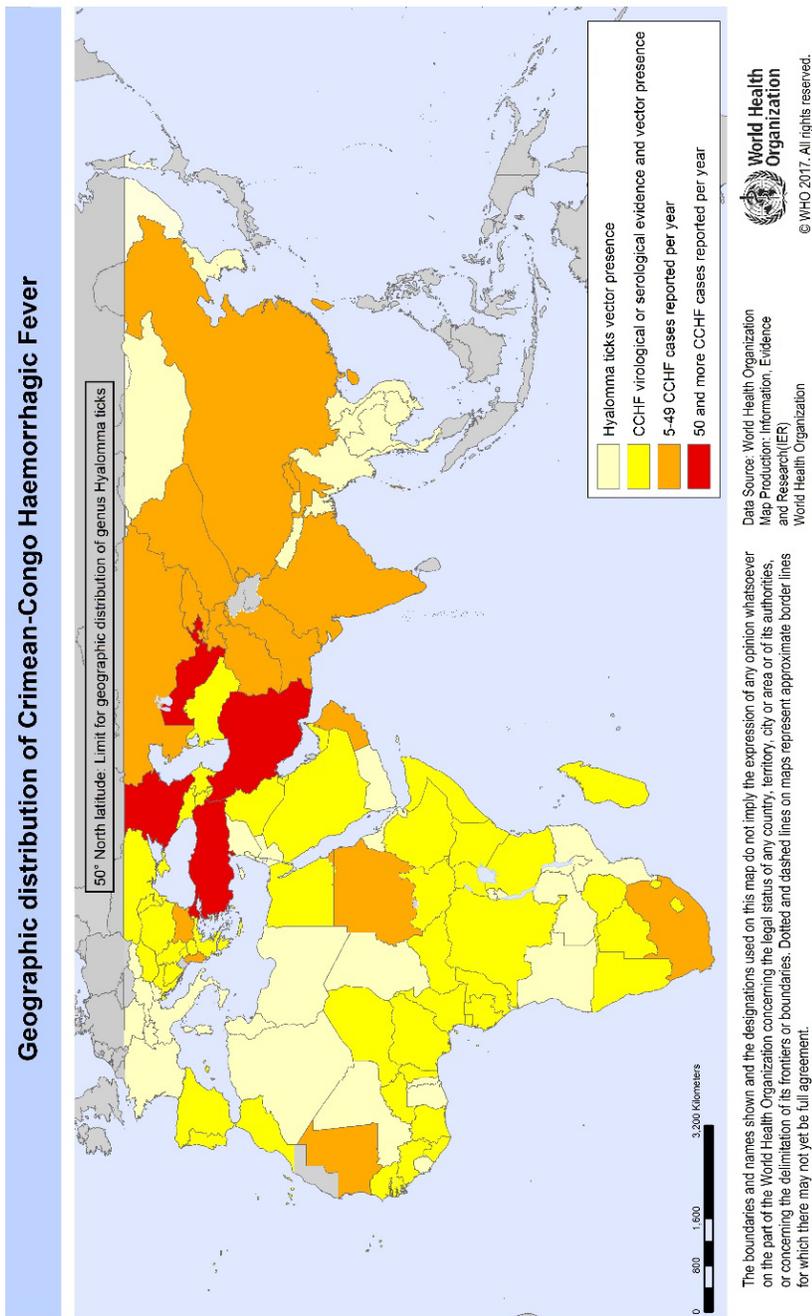


Figura 3. Distribuição geográfica da Febre Hemorrágica da Crimeia e do Congo e de seu vetor *Hyalomma* sp. Disponível em: Global_CCHFRisk_2017.jpg (6081x4075) (who.int).

Em revisão realizada por Lalebicioglu e colaboradores (2016), os autores encontram 21 casos da doença em viajantes, com 12 casos fatais. Apesar dos números, os autores consideram a ocupação (trabalhar com abate de animais ou na agricultura) como principal fator de risco para uma possível contaminação pelo vírus, servindo assim como alerta para pessoas com viagens para locais endêmicos e servindo de base para autoridades locais concentrarem os esforços de vigilância de forma adequada (ERGONUL et al., 2006; LABELBICIOGLU et al., 2016).

Sintomas e sinais clínicos

Após a eventual picada do carrapato infectado com o vírus ou o contato com tecido contaminado, o período de incubação pode variar entre 3 a 7 dias. Em casos de transmissão via corrente sanguínea, esse tempo de incubação pode ser ainda menor.

Como observado no próprio nome da doença, um dos sinais clínicos mais característicos é a presença de hemorragia. No entanto, o período pré-hemorragia (duração média de 3 dias) apresenta sintomas considerados mais inespecíficos como: febre, dor de cabeça, dor no corpo, tontura e em alguns casos diarreia, náusea e vômito. De acordo com a literatura, a febre pode persistir por 4 a 5 dias e atingir 39-41°C. Já o período hemorrágico é mais curto (2 a 3 dias), no entanto apresenta rápida evolução no quadro clínico e inicia geralmente entre o 3° e 5° dias da doença. Como consequência da hemorragia, a presença de manchas na pele e mucosa (petéquias e hematomas) costumam ser observadas, com sangramentos na gengiva, vagina e útero, hemorragia cerebral, nariz, órgãos do sistema gastrointestinal e tratos urinário e respiratório (revisado por ERGONUL et al., 2006).

É importante ressaltar que no presente estudo, oito relatos foram descritos na literatura estudada (Tabela 1), sendo a maioria ocorrida em humanos e destes, cinco artigos descreveram casos fatais causados pela Febre Hemorrágica. Nas descrições publicadas, a taxa de letalidade também está ligada ao tipo de cepa viral, sendo registrado índices entre 4 a 40% (FAROOQ et al., 2020) e podendo chegar até 80% de casos fatais (WHITEHOUSE, 2004).

Diagnóstico

Por ser uma doença com alta taxa de mortalidade, o diagnóstico acaba sendo primordial para o paciente. Atualmente são recomendados o diagnóstico sorológico (ELISA – IgG e IgM) e RT-PCR de amostras de sangue e tecido. Outro ponto que é utilizado para auxiliar no diagnóstico é a presença dos sintomas de febre, mialgia e sangramentos no corpo associado a exames de sangue que revelem baixas plaquetas e elevada contagem de células brancas (ERGONUL et al., 2006). Além disso, existe o diagnóstico epidemiológico, ou seja, aquele em que o paciente relata ao profissional de saúde que esteve em áreas endêmicas da doença nos últimos dias e/ou tenha sido picado por carrapato.

Prevenção e tratamento

Os métodos de prevenção são basicamente voltados para as formas de transmissão da doença, que são por picada do carrapato e contato com fluidos de animais ou pessoas doentes. Sendo assim, a prevenção consiste em evitar locais de alta infestação por carrapatos e uso de vestimenta adequada que dificulte o contato com os mesmos e facilite sua visualização (roupa de core clara, com punhos nas mangas compridas e nas calças, além de meias e luvas sobre as mesmas). Com relação aos pacientes que apresentem os sintomas sugestivos da doença, manter os mesmos isolados, com suporte respiratório e, quando necessário utilizar medicamento antiviral ribavirin (Nasirian et al., 2020).

Doença da Floresta de Kyasunur

Conhecida como “Kyasunur Forest Disease” ou Doença da Floresta de Kyasunur em tradução literal, esta enfermidade é causada pelo vírus pertencente à família dos flavivírus (assim como a dengue e a febre amarela) e foi descoberta no ano de 1957 na Índia, no estado de Kartanaka (SHAH et al., 2018). Também é conhecida como Febre do Macaco pois, inicialmente, vários relatos de macacos originários da região floresta de Kyasunur foram encontrados mortos em decorrência da infecção viral, servindo como sentinela para alertar as autoridades de saúde locais. Atualmente a doença acomete de 400 a 500 humanos por ano.

Transmissão e Epidemiologia

Apesar da existência de alguns vírus correlatos molecularmente ao vírus em questão, segundo revisão feita por Shah et al. (2018), há apenas uma localidade fora da Índia onde uma doença semelhante já foi reportada, sendo o vírus detectado na Arábia Saudita e conhecido como Doença de aka Alkhurma ou “aka Alkhurma disease in Saudi Arabia”, todavia com processo patogênico diferente. Apesar do caráter endêmico e de ter sido reportada primeiramente no estado indiano de Kartanaka, a doença já foi detectada em diversas outras regiões do país, conforme observado na Figura 4.



Figura 4. Mapa indicando regiões da Índia onde a doença da Febre de Kyasanur foi reportada (laranja). Estados (em verde) e municípios (vermelho) também estão destacados. Fonte: Shah et al. (2018).

Um fator importante que dificulta a compreensão da epidemiologia bem como a expansão ou não da doença é que diferentes espécies de vertebrados atuam como hospedeiros (porco-espinho, roedores e macacos). Tal ocorrência pode contribuir para o caráter endêmico da doença (até o presente momento), combinado ao fato de a principal via de transmissão ocorrer por meio da picada de carrapatos. O principal vetor é o carrapato *Haemaphysalis spinigera* (VARMA et al., 1960) e o número de casos da doença parece estar ligado a presença de carrapatos do gênero citado e regiões próximas a florestas (BABU et al., 2019). Ainda com relação aos vetores, há relatos de isolamento viral em outros carrapatos pertencentes ao gênero *Haemaphysalis*, como *H. turturis*, *H. papuana*, *H. minuta*, *H. cuspidata*, *H. kysanurensis*, *H. bispinosa*, *H. wellingtoni*, *H. aculeata* e também no carrapato *Ixodes petauristae* (revisado por Pattnaik, 2006).

Segundo dados encontrados na presente revisão, o único relato reportado pelo sistema PROMed se deu em carrapato *H. spinigera* em região pertencente ao território indiano, corroborando com dados da literatura apresentados anteriormente. Vale ressaltar que além da transmissão por meio de carrapatos, animais infectados como por exemplo macaco ou roedor e mortos recentemente podem ser fontes de infecção. Outros animais de criação como vacas, ovelhas e carneiros podem servir de fonte de alimentação para esses carrapatos citados, adquirindo assim uma carga viral e servindo como fonte de transmissão para outros carrapatos que eventualmente ingurgitem nos mesmos. No entanto, a transmissão do vírus desses animais ao homem é considerada extremamente rara e, a transmissão de pessoa para pessoa permanece desconhecida (revisado por Bhatia et al., 2020).

Sintomas e sinais clínicos

Devido ao fato do vírus causador da Febre de Kyasanur também pertencer ao grupo de vírus conhecido como “Vírus da Febre Hemorrágica” (como no caso da Febre Hemorrágica da Criméia e do Congo), alguns sinais clínicos relacionados ao sangue podem ocorrer. Além dos sintomas como dor muscular, vômito e alterações gastrointestinais, problemas circulatórios como baixa pressão arterial, redução de plaquetas, anemia e leucopenia podem ser observadas (CDC, 2013).

Por ser uma doença bifásica, uma nova onda de sintomas pode ocorrer, no entanto com a presença de manifestações neurológicas como: dor de cabeça, distúrbios mentais, tremores e déficit na visão (CDC, 2013).

Diagnóstico

Nos estágios iniciais da doença o diagnóstico pode ser feito por detecção molecular do vírus por meio de PCR ou mesmo isolamento deste patógeno no sangue. O diagnóstico sorológico (ELISA) também é uma alternativa para detecção de anticorpos IgM por volta do 5° dia de sintoma até o 3° mês e, IgG do 5° ao 4° mês após os primeiros sintomas (revisado por Bhatia et al., 2020). Este último pode ser utilizando ainda para avaliar a circulação do vírus em determinadas populações, servindo de base para estudos epidemiológicos. Vale ressaltar, no entanto que muitos casos são diagnosticados baseados apenas no quadro clínico (PATTNAIK, 2006; CDC, 2013).

Prevenção e tratamento

Até o presente momento, nenhum antiviral está disponível para uso no tratamento da Doença da Floresta de Kyasunur. Durante o curso da doença o tratamento paliativo é baseado na hidratação e manutenção circulação sanguínea, manutenção do nível de oxigênio sérico e outras eventuais complicações. Apesar de nenhuma droga estar disponível, desde 1966 pesquisadores se dedicam no desenvolvimento de uma vacina para esta enfermidade. Após muitos anos, uma vacina foi considerada segura para uso na população, com aproximadamente 62% de eficácia (mediante aplicação de duas doses), podendo atingir até 83% de eficácia quando realizado doses reforço além das duas usuais (revisado por Bhati et al., 2020).

Outra forma de prevenção é evitar áreas infestadas por carrapatos vetores e contato com animais silvestres de regiões onde a doença é endêmica (sul da Índia). Em casos não evitáveis, cabe ao paciente o cuidado e monitoramento de possíveis picadas de carrapatos e, se necessário, repassar tais informações ao profissional de saúde para auxiliar no processo de diagnóstico epidemiológico da doença.

Febre Grave com Síndrome de Trombocitopenia

Também conhecida na língua inglesa como “Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome” (SFTS), é uma febre hemorrágica causada por um vírus pertencente ao gênero conhecido como Phlebovirus (família Bunyaviridae). Um dos primeiros relatos ocorreu na China, quando pacientes apresentaram sintomas de febre, dor estomacal e vômitos, além de trombocitopenia. Inicialmente a suspeita foi de que patógenos como *Anaplasma phagocytophilum*, *Ehrlichia chaffeensis* e outros vírus causadores de febre hemorrágica fossem os agentes responsáveis pelo episódio. No entanto, nem todos os pacientes tiveram seus exames correspondentes aos patógenos supracitados, levantando a hipótese de um novo vírus. Após análises realizadas por Yu et al. (2011), o vírus da Febre Grave com Síndrome de Trombocitopenia foi isolado e identificado em um paciente morador da província chinesa de Henan, no ano de 2009. Outro estudo utilizando amostras de pacientes hospitalizados entre os anos de 2007-2010 na China, também encontrou por meio de análise metagenômica a confirmação da presença do vírus, aliado aos dados epidemiológicos (XU et al., 2011).

Como dito anteriormente, o termo trombocitopenia aparece no nome da doença e este é um dos sinais clínicos descritos inclusive no seu primeiro relato (YU et al., 2011). Vale lembrar que a trombocitopenia é um quadro clínico em que o paciente apresenta baixa contagem de plaquetas, aumentando o risco de hemorragia por comprometimento das funções hemostáticas, acarretando graves consequências.

Transmissão e Epidemiologia

Uma das características epidemiológicas citadas pelos pacientes que apresentaram sintomas relatados anteriormente na China foi a concomitante picada por carrapatos. Apesar de não serem totalmente elucidados os métodos de transmissão da SFTS, há consenso na literatura sobre a principal forma de transmissão ocorrer via picada do carrapato asiático *Haemaphysalis longicornis* (YU et al., 2011; CASEL et al., 2021). Além disso, estudos apontam que esse carrapato possui ampla distribuição mundial, além de relatos sobre a participação de aves migratórias, uma vez que este carrapato é originário da Ásia e vem sendo encontrado nos Estados Unidos (RAINEY

et al., 2018; DUNCAN et al., 2020; ZHAO et al., 2020), aumentando o nível de preocupação das autoridades de saúde (Figura 5). Outros carrapatos como *Haemaphysalis flava*, *R. microplus*, *Amblyomma testudinarium*, *Dermacentor nuttali*, *Hyalomma asiaticum* e *Ixodes nipponensis* também foram identificados como portadores de material genético do vírus (detecção molecular), mas sua competência vetorial permanece incerta (CASEL et al., 2021).

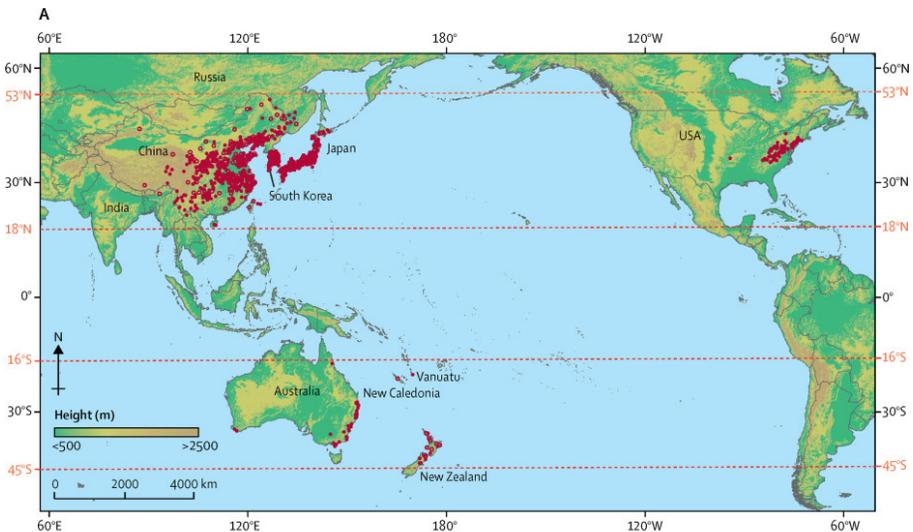


Figura 5. Locais onde o carrapato *H. longicornis* (pontos vermelhos) já foi relatado segundo dados obtidos em literatura em revisão feita Zhao et al. (2020).

Atualmente a China concentra a maioria do número de casos de SFTS no mundo, somando entre 1000 e 2500 somente entre os anos de 2011 e 2016, com taxa de mortalidade de 5.3% (REECE et al., 2018). Várias províncias do Leste da China são as que apresentam maior número de casos, conforme demonstrado na Figura 6 e confirmado por Huang et al. (2021), onde os autores encontraram alta prevalência da doença nas mesmas províncias, com acréscimo da província de Zhejiang. Outro fato importante é o crescente aumento de casos principalmente na Coreia e Japão, sendo os dois países e a China considerados locais onde a doença é endêmica (REECE et al., 2018). Tais fatos indicam a possível relação entre a presença do vetor *H. longicornis* a casuística da enfermidade. Há relatos de casos em outros países onde já foram encontrados carrapatos desta espécie como Nova Zelândia, Austrália, Rússia Índia e Estados Unidos (ZHAO et al., 2020).



Figura 6. Primeiro relato de SFTS bunyavirus encontrados na China (cores destacadas) mediante casos confirmados via testes sorológicos e moleculares, com isolamento do vírus. Fonte: Xu-Jie Yu et al. (2009).

Além da ampla distribuição, o carrapato *H. longicornis* apresenta baixa especificidade, podendo se alimentar em ampla gama de hospedeiros. No estudo realizado por Chen et al. (2019), os autores investigaram a presença de sorologia positiva correspondente ao vírus da SFTS em diversos animais. Foram encontrados anticorpos anti-SFTS vírus em cabras e ovelhas (45.70%), bovinos (36.70%), cães (29.5%), galinha (9.6%), roedores (3.2%) e porcos (3.2%). Não se sabe ao certo a relação e a dinâmica de transmissão do vírus de animais para humanos, no entanto os dados indicam amplo espectro de hospedeiros ao patógeno, exigindo mais estudos e sinalizando estado de alerta sanitário.

Outro ponto importante relacionado à transmissão também foi abordado por Gong et al. (2015), onde os autores realizaram estudo envolvendo um paciente positivo para SFTS que veio a óbito e, o acompanhamento de indivíduos

que tiveram histórico de exposição (contato) com o mesmo. Foi constatado que a via mais provável de contaminação foi por meio do sangue do enfermo, uma vez que pessoas que tiveram contato com roupas sujas de sangue do paciente, apresentaram sintomas cerca de 15 dias depois. Os autores levantaram a hipótese ainda de transmissão via aerossol devido ao fato de duas pessoas (de um total de 12), que não tiveram contato com o paciente ou suas roupas, também vieram a adoecer. As prováveis vias de contaminação citadas no artigo são o contato com utensílios, picada por carrapato e transmissão via aerossóis sendo esta última, segundo os autores, a mais provável.

Sintomas e sinais clínicos

Entre os principais sintomas da SFTS, destacam-se a febre, fadiga, náusea e vômito, além da leucopenia (baixa contagem de células brancas no sangue) e trombocitopenia (XU et al., 2011; CASEL et al., 2021). Os sinais clínicos surgem cerca de 7-14 dias após exposição ao vírus, dando início ao primeiro estágio da doença com os sintomas supracitados. Após o período febril, pacientes podem apresentar sintomas mais graves como manifestações hemorrágicas, alterações neurológicas e trombocitopenia contínua.

Diagnóstico

Um dos primeiros indícios utilizados para o diagnóstico da doença são as alterações causadas pela trombocitopenia e leucopenia, associado ao quadro de febre. A presença de picada de carrapatos e histórico de viagem aos países onde o carrapato vetor está presente ou a doença já possui caráter endêmico, também são empregados. Testes laboratoriais como PCR e/ou detecção de anticorpos anti-SFTS no sangue confirmam a doença (SHARMA & KAMTHANIA, 2021).

Tratamento e prevenção

Atualmente nenhum tratamento está disponível. No entanto, em caso de diagnóstico positivo, recomenda-se isolamento imediato do paciente e tratamento do paliativo como: infusão de plasma, plaquetas, estimulantes imunológicos, dentre outros. Como nenhuma vacina está disponível, evitar áreas de risco e contato com carrapatos vetores consistem na principal forma de prevenção.

Encefalite de Powassan

Causada por um vírus pertencente à família dos Flavivírus, recebeu esse nome em homenagem à cidade em que originalmente foi descrita em Powassan – Ontario (Canadá) no ano de 1958. Posteriormente foi relatado também nos Estados Unidos (1970) e Rússia (1978) (GOLDFIELD et al., 1973; LEONOVA et al., 1980). Segundo a literatura, o vírus de Powassan faz parte do mesmo grupo filogenético do vírus causador da Encefalite Transmitida por Carrapato (GOULD et al., 2001), porém é um dos únicos pertencentes a essa família que se encontra naturalmente distribuída tanto no velho como no novo continente.

Transmissão e Epidemiologia

Assim como a Encefalite Transmitida por Carrapatos, a Encefalite de Powassan tem como principal via de transmissão a picada de carrapatos infectados do gênero *Ixodes*, uma vez que a transmissão de pessoa para pessoa não foi relatada (exceto no caso de transfusão de sangue). Carrapatos das espécies *Ixodes cookei*, *I. marxi* e *I. scapularis* são considerados vetores primários (KHAN et al., 2019). Estes ectoparasitos se infectam com o vírus após se alimentarem de esquilos, marmotas, ratos e outros roedores contaminados. Dentre essas espécies, *I. scapularis* chama atenção devido ao fato de ser um carrapato que além de frequentemente parasitar veados, também se alimenta em diversos outros hospedeiros (incluindo o homem), oposto ao que acontece com *I. cookei* (marmota) e *I. marxi* (esquilo) (CDC, 2021a). Ademais, o vírus de Powassan também já foi associado a outros carrapatos como *Dermacentor silvarium* e *Ixodes persulcatus* (Rússia), *Dermacentor andersoni* (Estados Unidos) e o mosquito *Aedes togoi* (KEMENESI & BANYAI, 2018).

Como demonstrado por Diuk-Wasser et al. (2015), o carrapato *I. scapularis* está amplamente distribuído na América do Norte, principalmente no Leste dos Estados Unidos. Segundo o CDC (2021a), esta mesma região também é responsável pela maioria dos casos nos Estados Unidos, sendo descritos em média 10 casos por ano entre 2011 e 2015, com recente aumento nos anos seguintes (entre 20 e 39 casos por ano, 2016-21). Além dos Estados Unidos, o Canadá e a Rússia também são países com relatos da doença, apresentando baixa incidência (KEMENESI & BANYAI, 2018). A distribuição da doença pode ser observada conforme demonstrado na Figura 7.



Figura 7. Distribuição geográfica do vírus de Powassan destacados em vermelho, baseado em identificação sorológica. Fonte: Kemenesi e Bányai, 2018.

Sintomas

Apesar de alguns casos ocorrerem de forma assintomática, o período médio de uma semana até um mês depois da picada por carrapato infectado culmina com sintomas como febre, dor de cabeça, vômito e fraqueza, letargia, diarreia entre outros. Formas severas da Febre de Powassan incluem encefalite ou meningite. A literatura descreve também um caso fatal a cada 10 pessoas que desenvolvem a forma severa, com presença de sequelas (como dor de cabeça recorrente, perda de massa muscular e memória, depressão, déficit cognitivo, entre outros) nos indivíduos sobreviventes (KAMENESI & BANYAI, 2018; CDC, 2021a).

Diagnóstico

Sangue e fluido espinhal do enfermo são os materiais utilizados para o diagnóstico, possibilitando a detecção direta do vírus pela técnica de RT-PCR (teste do ácido nucléico) ou isolamento viral ou ainda de forma indireta, por meio da detecção de anticorpos (ELISA, IFA).

Tratamento e prevenção

Até o momento nenhum medicamento antiviral encontra-se disponível para o tratamento. Sendo assim é indicado a hospitalização de indivíduos infectados para receberem tratamento sintomático, visando principalmente manter a respiração e hidratação, associados aos cuidados relacionados à infecção cerebral.

Bactéria (Tabela 2)

Agente causal	País	Contato	Hospedeiro	Diagnóstico	Ano	Referência
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Nepal	Não confirmado	humano	Sorologia e PCR	2018	Pun et al., 2018
<i>Borrelia burgdorferi</i>	EUA	-	Humano	Relatório (34.945 casos confirmados ou suspeitos)	2019	CDC, 2019
<i>Rickettsia rickettsii</i>	México	R. sanguineus	-	PCR e sequenciamento		Tinoco-Gracia et al., 2018
<i>Rickettsia rickettsii</i>	México	-	Cão	Sorologia	2019	Estrada et al., 2019
<i>Rickettsia aeschlimannii</i>	Áustria	<i>Hyalomma marginatum</i>	-	PCR e sequenciamento		Duscher et al., 2018
<i>Rickettsia aeschlimannii</i>	Alemanha	<i>Hyalomma marginatum</i> ; <i>H. rufipes</i>	-	Molecular	2018	Chitmia-Dobler et al., 2018
<i>Francisella tularensis</i>	Iran	-	Lebre (carne de caça)	Sorologia e PCR	2017	Rohani et al., 2018
<i>Francisella tularensis</i>	EUA	Coelho	Humano	Sorologia	2021	Gor et al., 2021
<i>Borrelia miyamotoi</i>	França	-	Humano	Real Time PCR	2020	Franck et al., 2020
<i>Anaplasma phagocytophilum</i>	Dinamarca	-	Corça	Sorologia	2019	Andersen et al., 2019

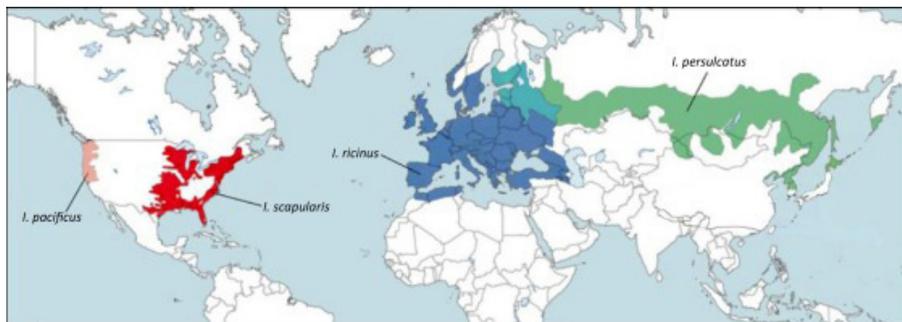
Borrelioses – Doença de Lyme

Pertencentes ao filo de bactérias conhecidas pelo seu aspecto espiralado denominado como espiroquetas, o complexo *Borrelia burgdorferi* sensu lato constitui um dos grupos bacterianos de maior relevância na temática de doenças transmitidas por carrapatos. Os primeiros relatos datam no século 19 na Europa, quando foi descrita uma desordem crônica na pele por Buchwald (1883). Anos mais tarde, Afzelius (1909) descreveu a lesão na pele como “eritema migrans”, condição sintomática conhecida até os dias atuais. No entanto, a doença foi reconhecida somente nos anos 70, quando moradores de uma cidade chamada Lyme situada no estado de Connecticut (EUA) apresentaram inflamações nas articulações, sem correlações anteriores. Após estudos realizados por Steere e colaboradores (1977) na localidade, foi constatada a presença de sintomas como eritema migrans, artrite e complicações cardíacas e neurológicas, originando então o nome de Doença de Lyme (Lyme Disease).

Um fato interessante sobre este grupo de bactérias é a grande quantidade de espécies presentes no complexo *Borrelia burgdorferi* sensu lato: *B. afzelli*, *B. americana*, *Candidatus B. andersonii*, *B. bavariensis*, *B. bissettiae*, *B. burgdorferi* sensu stricto, *B. californiensis*, *B. carolinensis*, *B. chilensis*, *Candidatus B. finlandensis*, *B. garinii*, *B. japônica*, *B. kurtenbachii*, *B. lusitanae*, *Candidatus B. mayoni*, *B. sinica*, *B. spielmanii*, *B. tanukii*, *B. turdi*, *B. valaisiana*, *B. yangtzensis* (CUTLER et al., 2017). Em termos de patogenicidade, o destaque vai para as espécies *B. afzelli*, *B. garinii* e *B. burgdorferi* sensu stricto sendo estas, as bactérias responsáveis por causar a Doença de Lyme na Europa e Ásia, Europa e Ásia e América do Norte e Ásia, respectivamente.

Transmissão e Epidemiologia

A transmissão do patógeno ocorre por meio da picada do carrapato infectado durante o processo de alimentação. Desde os anos 80, carrapatos do gênero *Ixodes* são apontados como principais vetores da Doença de Lyme, com destaque para as espécies *Ixodes pacificus*, *I. scapularis*, *I. ricinus* e *I. persucatus*, conforme listado na Figura 8. Segundo autoridades de saúde, o período de 36 a 48 horas de fixação do carrapato em humano é suficiente para que a bactéria seja transmitida (CDC, 2021b). Lembrando que usualmente a transmissão do patógeno ocorre por ninfas, uma vez que estas são menores, aumentando a dificuldade de serem encontradas no corpo após inspeção visual.



Trends in Parasitology

Figura 8. Distribuição geográfica de carrapatos Ixodes que transmitem patógenos a humanos - Complexo Ixodes ricinus (Fonte: Diuk-Wasser et al., 2015).

Conforme observado por Schmid (1985), a Doença de Lyme está amplamente distribuída em países do hemisfério Norte, sendo a doença transmitida por carrapato de maior importância nos Estados Unidos e Europa. Estima-se que somente nos Estados Unidos cerca de 476 mil pacientes são diagnosticados e tratados com a Doença de Lyme a cada ano, segundo dados levantados entre 2010 e 2018 (KUGELER et al., 2021). Outro estudo realizado por Cook e Puri (2020), foi estimado cerca de 790 mil casos por ano nos Estados Unidos e em torno de 2.5 milhões de casos na Europa, ambos para o ano de 2018.

Além das espécies citadas anteriormente, outros carrapatos como o *Rhipicephalus sanguineus* já foram reportados como infectados pela bactéria *B. burgdorferi* por meio de teste molecular (ELHELW et al., 2021), no entanto essa espécie, juntamente de outras como *Amblyomma americanum*, *Dermacentor variabilis*, *D. andersoni* e *H. longicornis*, não são reconhecidos como vetores desta enfermidade (BREUNER et al., 2020; CDC, 2021b). Vale ressaltar ainda que há muitos casos onde doenças de sintomatologia semelhante são descritas, mas causados por patógeno diferente (por exemplo *B. burgdorferi* sensu lato) ou que ainda não foi isolado ou caracterizado molecularmente, como no caso da Doença de Lyme-símile, no Brasil (YOSHINARI et al., 2010), deixando o cenário epidemiológico da doença mais complexo.

Sintomas

A manifestação clínica considerada clássica na Doença de Lyme é a presença de eritema migrans (ocorre em aproximadamente 70-80% dos casos), na qual pode ser descrita como uma mancha vermelha central próxima ao local da picada do carrapato e envolta por um halo, formando uma aparência de “alvo” (CDC, 2021b). Além disso, são descritos também a presença de febre, dor de cabeça, fadiga, dores nas articulações e músculos. As manifestações musculoesqueléticas atingem cerca de 60% dos pacientes e apresentam sintomas como dor e inchaço nas juntas e dor nos ossos. Já os sinais neurológicos são considerados mais raros, porém podem surgir após meses ou até mesmo anos após a infecção. Dores de cabeça, meningite, dores radiculares dentre outros sintomas são descritos na forma neurológica da borreliose (Biesiada et al., 2012).

Um fator que pode alterar a condição sintomática do paciente é a espécie de *Borrelia* na qual o indivíduo se infectou. Estudos revelam que sintomas afetando o sistema nervoso são mais comuns em infecções causadas pela *Borrelia garinii*, na Europa (STANEK & REITER, 2011; KOEDEL et al., 2015), enquanto que manifestações atingindo as juntas e artrites são comuns na infecção causada pela *B. burgdorferi* ss na América do Norte e dermatites estão relacionadas à espécie *Borrelia afzelii* (COIPAN et al., 2016). Vale ressaltar que uma mesma espécie de carrapato pode estar infectada por mais de uma espécie de *Borrelia* (co-infecção), como por exemplo o *I. ricinus* (KIEWRA et al., 2014).

Diagnóstico

Uma das formas de diagnóstico para a Doença de Lyme é a cultura da bactéria proveniente do sangue ou de biópsias das bordas das lesões do eritema migrans (BERGER et al., 1992). No entanto, o método preconizado atualmente pelo CDC e outras fontes literárias consiste no uso de técnicas sorológicas de duas etapas: ELISA inicial seguido de western blot (IgG e IgM). Vale ressaltar que o uso da PCR não é indicado para diagnóstico clínico de rotina devido à falta de padronização da técnica, com perspectivas de uso da amplificação de ácidos nucleicos e sequenciamento genômico como alternativas futuras para o diagnóstico (SCHOEN, 2020; CDC, 2021b).

Tratamento e prevenção

O tratamento mais amplamente divulgado é a administração de antibiótico, no caso a doxiciclina, para o tratamento da Doença de Lyme (NADELMAN et al., 2001). A inspeção corporal buscando encontrar carrapatos também é recomendada em casos de alguma atividade que gere exposição aos ectoparasitos, bem como o controle dos mesmos em países onde a legislação permite.

Borrelia miyamotoi

Pertencente também ao grupo das bactérias espiroquetas, inicialmente não foi reconhecida como um patógeno humano, sendo considerado apenas um organismo endossimbionte quando isolada no ano de 1994 em carrapato *Ixodes persulcatus* e em ratos, no Japão (FUKUNAGA et al., 1995). Anos mais tarde, após estar relacionada a casos sintomáticos em humanos reportados na Ásia, América do Norte e Europa, foi incluída entre as bactérias patogênicas transmitidas por carrapatos (KUBIAK et al., 2021).

Apesar de pertencer ao mesmo gênero de bactérias que causam a Doença de Lyme, a *Borrelia miyamotoi* pertence a outro subgrupo que causam uma enfermidade diferente da anteriormente citada, sendo conhecida como Febre Relapsa (Relapse Fever). Há uma divisão entre o grupo que causa a Doença de Lyme, com cerca de 21 espécies e o segundo da Febre Relapsa contando com 25 espécies de *Borrelia*, incluindo a *B. miyamotoi* (CUTLER et al., 2017; KUBIAK et al., 2021).

Transmissão e Epidemiologia

Um fator que torna essa espécie de *Borrelia* diferente da maioria pertencente ao grupo da Febre Relapsa é o carrapato vetor. A maioria das espécies desse grupo são transmitidas por carrapatos “moles”, ou seja, pertencentes a família Argasidae (comumente encontrados em galinhas) enquanto que a *Borrelia miyamotoi* tem como principal vetor os carrapatos pertencentes à família Ixodidae (“duros”) como *I. ricinus*, *I. scapularis* e *I. persulcatus* (CUTLER et al., 2017).

O primeiro relato ocorreu em Hokkaido no Japão (FUKUNAGA et al., 1995), no entanto já foi reportada também na Rússia, Estados Unidos e outros países da Europa (PLATONOV et al., 2011; GIGLIOTTA et al., 2013; HOVIUS et al., 2013; WAGEMAKERS et al., 2015), corroborando com a ampla distribuição mundial que as três espécies de carrapatos vetores possuem e que pode ser observada na Figura 8. Tal fato pode ser confirmado no relato proveniente do sistema PROMED, onde Franck et al. (2020) relataram um caso em humano na França.

Sintomas e sinais clínicos

Segundo estudo realizado por Molloy et al. (2015), os principais sintomas são febre, dor de cabeça, calafrios, mialgia e artralgia. A maioria desses sintomas podem ser considerados inespecíficos, sendo ainda a presença de dores nas articulações (artralgia), um sintoma que pode ser confundido com o quadro clínico causado pela Doença de Lyme, aumentando a importância da procura de atendimento médico e diagnóstico o quanto antes. Neste estudo de 2015, 97 pacientes foram assistidos, porém nenhum apresentou sequelas ou sintomas crônicos.

Informações complementares quanto a sintomatologia fora adicionada nos últimos anos com os avanços nos estudos desta Borreliose. Em revisão feita Kubiak et al. (2021), os autores classificam dois subtipos e suas manifestações clínicas mais raras: Doença da *Borrelia miyamotoi* tipo Europeu (perda de peso, eritema migrans), tipo Asiático e Americano (anorexia, eritema migrans, monocitose e trombocitopenia), com outros sinais clínicos ainda descritos e relacionados ao Sistema Nervoso, como a meningoencefalite em ambos tipos (GIGLIOTTA et al., 2013; HOVIUS et al., 2013).

Diagnóstico, Tratamento e Prevenção

O diagnóstico molecular e sorológico, além do tratamento utilizando antibiótico (doxiciclina) também são recomendados conforme explicado anteriormente para a Doença de Lyme, assim como os métodos de prevenção. Em casos de meningoencefalite, a literatura recomenda o uso do antibiótico injetável ceftriaxona 2000 mg (HOVIUS et al., 2013).

Febre Maculosa das Montanhas Rochosas e Febre Maculosa Brasileira - *Rickettsia rickettsii*

O primeiro relato deste patógeno na literatura data do ano de 1896, onde casos da doença até então desconhecida passaram a ser relatados na região montanhosa localizada no estado de Idaho, Estados Unidos. O agente etiológico foi identificado somente no ano de 1906, por meio de pesquisas realizadas por Howard Taylor Ricketts. A descrição e reconhecimento da bactéria como agente intracelular ocorreu no ano de 1919, quando S. Burt Wolbach realizou suas pesquisas sobre o patógeno. Anos mais tarde, Brumpt (1922) propôs alteração no nome da espécie da bactéria com o objetivo de homenagear Howard Ricketts, uma vez que o mesmo faleceu em decorrência de infecção pela mesma bactéria durante suas pesquisas. Desde então, o agente etiológico da “febre das Montanhas Rochosas” (Rocky Mountain Spotted Fever) passou a ser identificado como *Rickettsia rickettsii* (GROß & SCHÄFER, 2011; LIU, 2015).

Transmissão e Epidemiologia

Assim como já mencionado em outras enfermidades, a transmissão ocorre por meio da picada do carrapato infectado, que ao inocular a saliva no tecido do hospedeiro como parte do processo de alimentação (hematofagia), também insere a bactéria que coloniza a glândula salivar do ectoparasito (PAROLA & RAOULT, 2001). Uma das primeiras espécies relacionadas como vetor da doença é o *Dermacentor variabilis* nos Estados Unidos e, atualmente são reconhecidos ainda *Dermacentor andersoni*, *A. mixtum* (formalmente conhecido como *A. cajennense*) e *R. sanguineus* (BUSTAMANTE & VARELA, 1947; RAOULT & EDOURD, 2017). Estudos em condições laboratoriais indicam que o carrapato asiático *H. longicornis* também possui a capacidade de adquirir e transmitir a bactéria *R. rickettsii* (STANLEY et al., 2020).

De acordo com a literatura, um carrapato infectado é capaz de transmitir a bactéria para uma pessoa ao se manter fixado no hospedeiro durante 4 a 10 horas (DEL FIOLE et al., 2010), sendo a gravidade da infecção rickettsial proporcional ao tempo que esse carrapato permaneça fixo no corpo (LEVIN et al., 2019). Segundo o CDC, além da transmissão via picada por carrapatos, fluidos pertencentes a esses ectoparasitos também podem servir de

fonte de infecção, desde que exista o contato com conjuntivas ou inalação da bactéria, além da possibilidade da transmissão via transfusão de sangue (NICHOLSON & PADDOCK, 2020).

Além dos Estados Unidos, países como Canadá, México, Panamá, Costa Rica e Guatemala também possuem relatos da presença da *R. rickettsii* na literatura (PAROLA et al., 2013). Nos Estados Unidos, um total de 11.531 casos foram reportados entre os anos de 2000 a 2007 (OPENSHAW et al., 2010), com aumento anual de casos nos anos de 2017, 2018 e 2019, quando foram registrados 6.248, 5.544 e 5.207 casos da doença, respectivamente (CDC, 2021c).

É importante salientar que no Brasil a bactéria também é um problema de saúde pública, com casos espalhados por todo território nacional (principalmente na região Sudeste), sendo a doença conhecida como Febre Maculosa Brasileira (DIAS & MARTINS, 1939), cujos carrapatos vetores são o *Amblyomma sculptum* e *Amblyomma aureolatum* (TRAVASSOS e VALLEJO, 1942; LABRUNA, 2009), sendo o primeiro de ampla distribuição no país (NAVA et al., 2014; MARTINS et al., 2016). A ampla distribuição geográfica associado aos vários hospedeiros que incluem animais silvestres como capivaras, anta, pequenos roedores, gambás dentre outros, além de animais domésticos ou de companhia (cachorro, cavalo) e até mesmo o homem (HOOGSTRAAL e AESCHLIMANN, 1982; GUGLIELMONE et al., 2006; ALONSO-DÍAZ et al., 2013), fazem do *A. sculptum* uma espécie de importância médico-veterinária no país e tem sido relacionado diretamente aos casos de febre maculosa.

Um outro fator que aumenta a complexidade epidemiológica da doença é a presença de outras enfermidades, muitas vezes com sintomas semelhantes, mas que são causados por bactérias de espécies diferentes, apesar de pertencerem ao mesmo grupo. Esse grupo de riquetsias é conhecido como “Grupo da Febre Maculosa” e contém cerca de 32 espécies e, várias delas apresentam patogenicidade e são distribuídas em diferentes partes do mundo (LIU et al., 2015; RAOULT e EDOUARD, 2017). Um exemplo dessa interação que pode ser citado são os casos de febre maculosa Brasileira causados por *R. rickettsii* e uma febre mais branda, causada pela bactéria *Rickettsia parkeri*, no Brasil. As diferentes espécies de bactérias desse grupo e as doenças por elas causadas, incluindo seus respectivos vetores podem ser vistos na Tabela 3 a seguir, bem como a sua distribuição geográfica em todo mundo (Figura 9).

Tabela 3. Aspectos epidemiológicos de diferentes espécies de Rickettsia que causam doenças em humanos.

Agente etiológico	Enfermidade	Vetor	Distribuição
<i>R. conorii</i> subsp. <i>conorii</i>	Febre Maculosa do Mediterrâneo	<i>Rhipicephalus sanguineus</i>	África e Europa
<i>R. conorii</i> subsp. <i>israelensis</i>	Febre Maculosa de Israel	<i>R. sanguineus</i>	Israel, com relato em Portugal e Sicília
<i>R. rickettsii</i>	Febre Maculosa das Montanhas Rochosas	<i>Dermacentor variabilis</i> , <i>D. andersoni</i> , <i>R. sanguineus</i> , <i>A. mixtum</i> ¹	EUA, Canadá, México, Panamá, Costa Rica
<i>R. rickettsii</i>	Febre Maculosa Brasileira	<i>A. sculptum</i> e <i>A. aureolatatum</i>	Brasil
<i>R. africae</i>	Febre Africana da Picada do Carrapato	<i>A. variegatum</i> , <i>A. hebraeum</i> e <i>R. microplus</i>	África sub-sahariana e Oeste da França
<i>R. slovaca</i> , <i>R. raoultii</i> e <i>R. rioja</i>	Linfadenopatia transmitida por carrapato e Linfadenopatia e Eritema Nodoso Transmitido por Dermacentor	<i>D. marginatus</i> e <i>D. reticulatus</i>	Europa e Ásia Central
<i>R. sibirica mongolotinae</i>	Rickettsiose associada a linfangite	<i>Hyalomma asiaticum</i> , <i>H. excavatum</i> , <i>H. truncatum</i>	Grécia, Portugal, África do Sul e França
<i>R. helvetica</i>	Febre Aneuruptiva	<i>Ixodes ricinus</i>	-
<i>R. parkeri</i>		<i>A. maculatum</i> , <i>A. triste</i> e <i>A. ovale</i> ² <i>A. tigrinum</i> ³	EUA e América do Sul
<i>R. japonica</i>	Febre Maculosa Japonesa	<i>H. longicornis</i> , <i>H. flava</i> , <i>D. taiwanenses</i> e <i>I. ovatus</i>	Japão, Tailândia e Coreia
<i>R. sibirica sibirica</i>	Tifo Siberiano do Carrapato	várias espécies de <i>Dermacentor</i> e <i>Hyalomma</i>	Sibéria, China, Mongólia e Cazaquistão
<i>R. heilongjiangensis</i>	Rickettsiose Transmitida por Carrapatos do Extremo Oriente	<i>D. silvarium</i> , <i>H. concinna</i> , <i>H. japonica douglasi</i>	Rússia, China e Japão

Agente etiológico	Enfermidade	Vetor	Distribuição
<i>R. honei</i>	Febre Maculosa da Ilha de Flinders	<i>Aponomma hydrosauriand, I. tasmani, I. granulate</i>	Austrália, Tailândia e Sri Lanka
<i>R. monacensis</i>	-	<i>I. ricinus</i> e <i>I. scapularis</i>	Europa, África e EUA
<i>R. aeschlimani</i>	-	<i>H. marginatum</i>	África e Europa
<i>R. massiliae</i>	-	<i>Rhipicephalus</i> sp.	Europa, África, Argentina e EUA

Atualizado de Raoult e Edouard, 2017. ¹Bustamante e Varela, 1947, ²Sabatini et al., 2010, ³Faccini-Martinez, 2018. "-" representa dados não informados pelo autor.

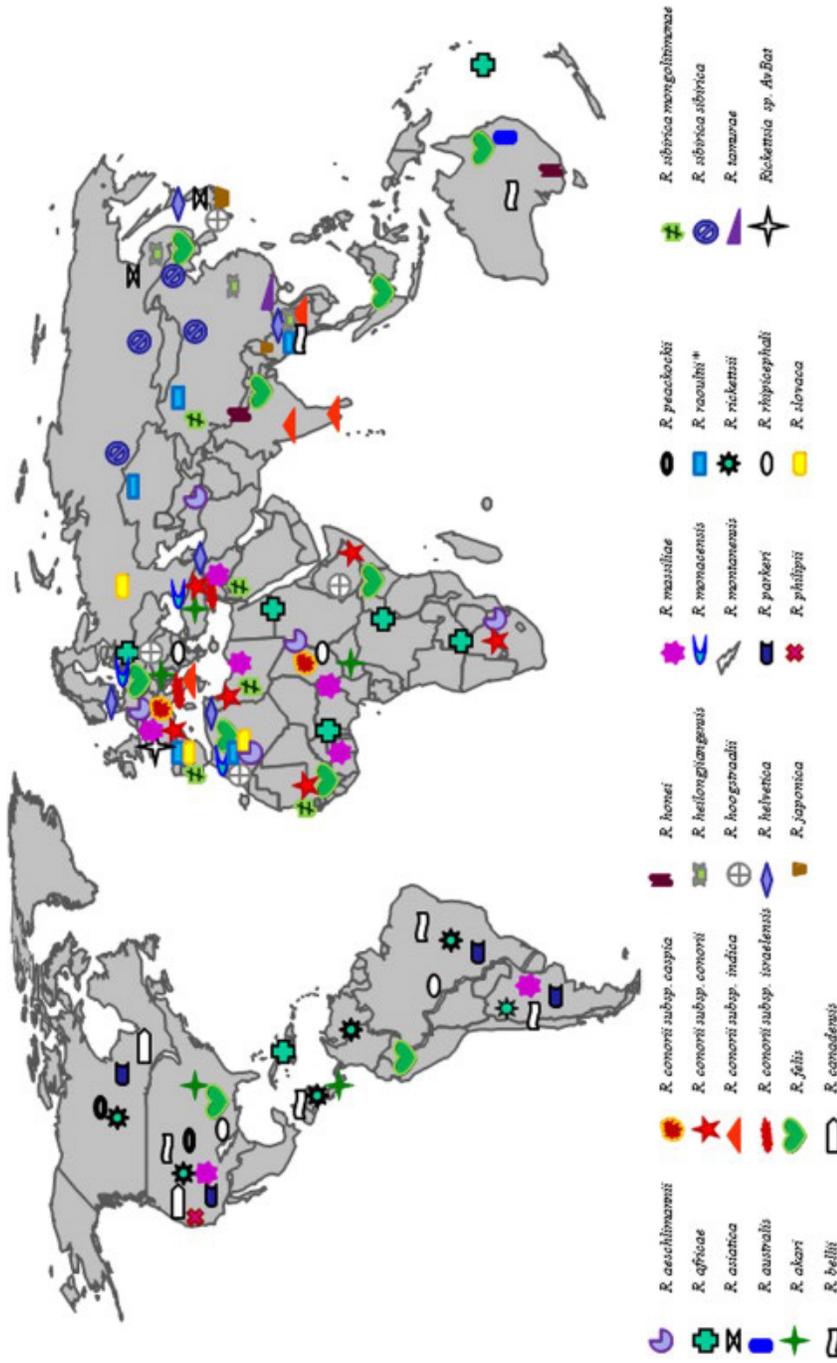


Figura 9. Distribuição geográfica por continente de *Rickettsia* spp. isolados de artrópodes. Fonte: Merhej et al. (2014).

Apesar da *R. rickettsii* estar amplamente distribuída nas Américas conforme demonstrado na Figura 9, estudos revelam que existem diferenças filogenéticas entre essas cepas e, tal fato pode afetar a virulência das mesmas (LABRUNA et al., 2014). Segundo os autores, bactérias isoladas na América do Norte apresentam maior variabilidade genética, culminando em casos de doenças graves e outras mais brandas. Já na América Central e do Sul, a variabilidade é menor e são descritos casos de doenças mais graves.

Sintomas

Considerada uma das riquetsioses mais mortais do mundo, a doença causada pela *R. rickettsii* apresenta alto índice de letalidade, variando entre 20 e 40%, podendo chegar até 85% (PAROLA et al., 2013; ARAÚJO et al., 2016). Apresenta início com sintomas considerados inespecíficos como febre, cefaleia, mialgia, mal-estar, náuseas e vômito. Um sintoma importante, mas nem sempre presente é a presença de exantemas (manchas vermelhas) (Ministério da Saúde, 2010).

Diagnóstico

Diferentes formas de diagnóstico são implementadas para a identificação da Febre Maculosa e vão desde técnicas moleculares como o uso da PCR, detecção de anticorpos via testes sorológicos (IgG e IgM) ou mesmo biopsia de pele com uso da imunohistoquímica (JAY & ARMSTRONG, 2020). Informações como visitação de um local endêmico da doença ou recente episódio de picada de carrapato auxiliam o profissional de saúde na identificação ou suspeita da mesma.

Tratamento e prevenção

Apesar de ainda não haver vacina disponível, a febre maculosa pode ser tratada com uso de antibiótico. A administração de doxiciclina é preconizada como tratamento para indivíduos de todas as idades e apresenta melhores resultados quanto mais precoce for a sua utilização, prevenindo a evolução da doença para casos severos ou mesmo a morte. Como forma de prevenção é indicada a vistoria de vestimentas e do corpo em áreas infestadas por carrapatos e manter-se em alerta para qualquer um dos sintomas anteriormente citados em caso de contato com carrapatos.

Rickettsia aeschlimannii

Pertencente ao grupo de espécies de bactérias denominado “grupo da febre maculosa”, a *R. aeschlimannii* foi reconhecida como patogênica nos últimos anos (PAROLA et al., 2013), tendo seu primeiro caso relatado em um viajante francês que visitou o Marrocos (RAOULT et al., 2002). Outros países do continente africano também já reportaram a presença da bactéria, conforme demonstrado na Figura 9. Vale ressaltar que casos também já foram relatados na Grécia (GERMANAKIS et al., 2013) e Itália (TASONI et al., 2016).

Esta espécie de riquetsia apresenta sintomas semelhantes aos da Febre Maculosa do Mediterrâneo, ou seja, febre e exantema (COLOMBA et al., 2006) além de outros sintomas inespecíficos, com possível surgimento de crosta e edema em locais próximos a picada (TASONI et al., 2016). Conforme observado na Tabela 1, o carrapato vetor da *R. aeschlimannii* é o *H. marginatum*, com relatos recentes na Áustria (DUSCHER et al., 2018) e Alemanha (DOBLER et al., 2018). Além disso, esta bactéria também já foi reportada no carrapato *H. rufipes* na Alemanha (DOBLER et al., 2018) conforme artigos científicos encontrados na presente revisão. Esse aparente avanço dos casos e locais geográficos podem estar associados justamente a carrapatos infectados que acabam se espalhando por meio de aves migratórias, conforme apontado por Toma et al. (2014).

Apesar das diferenças, a doença é tratada também com doxiciclina e segue as mesmas diretrizes de prevenção e diagnóstico utilizada para Febre Maculosa das Montanhas Rochosas.

Tularemia - *Francisella tularensis*

Relatada pela primeira vez em 1912, quando McCoy e Chapin estudaram um surto de doença em esquilos provenientes do município de Tulare, Estados Unidos. O nome presente no gênero da bactéria é uma homenagem ao patologista que a estudou durante os anos 1920-30 chamado Edward Francis e, o nome da doença remete ao local de sua descoberta, sendo então conhecida como tularemia.

Francisella tularensis é uma bactéria intracelular obrigatória e é subdividida em algumas subespécies que incluem *tularensis* (tipo A), *holarctica* (tipo B),

mediasiatica e *novivida*. Cada grupo apresenta variação na virulência para humanos bem como seus hospedeiros e locais onde são encontrados (revisado por Yeni et al., 2020). Apesar da complexa ecologia relacionada a esta bactéria, a sobrevivência da bactéria em ambiente exposto depende de fatores abióticos como temperatura (sobrevivem 1h a 60°C), luz ultravioleta direta (3h a 29°C) e quando presente em carcaças ou tecidos de animais, pode sobreviver cerca de 3-4 semanas ou 4 meses em corpos d'água entre 4 e 6°C (GYURANECZ, 2014).

Transmissão e Epidemiologia

Diferentemente de outros patógenos transmitidos por carrapatos, além da transmissão por vetor artrópode, a doença pode ainda ser transmitida por meio de manuseio de animais infectados, consumo de comida ou água contaminada (incluindo consumo de animais como coelhos), contato com ambiente aquático (principalmente o tipo B), por inalação de aerossóis e poeira contaminados, ou mesmo pela mordida de animal infectado (HOPLA 1974; PEARSON, 1998; RIJKS et al., 2022). Vale ressaltar também que a gama de hospedeiros vertebrados incluem mamíferos, pássaros, anfíbios, peixes e invertebrados (MORNER, 1992), sendo conhecida em alguns locais como Febre do coelho (Rabbit Fever).

Quanto aos vetores artrópodes, carrapatos como *Dermacentor nuttalli*, *D. marginatus*, *Haemaphysalis concinna* e *D. reticulatus* *I. ricinus* têm sido apontados como importantes vetores na Europa, sendo os dois últimos os principais vetores neste continente; nos Estados Unidos, as espécies *A. americanum*, *Dermacentor occidentalis*, *D. andersoni* e *D. variabilis* são os carrapatos mais comumente associados à doença (GURYCOVA et al., 1995; revisado por Zellner e Huntley, 2019). Além disso, existe ainda a participação vetorial de pulgas e moscas (tabanídeos). Pode-se dizer que a tularemia é uma doença encontrada principalmente no hemisfério Norte, com poucos casos relatados em outras partes do mundo. Estudos sorológicos e moleculares que detectam a presença da doença no Irã (ROHANI et al., 2018) e Turquia (BAKIS et al., 2011) são complementares a diversos outros estudos que mostram novos locais onde a bactéria está presente como Austrália (WHIPP et al., 2003) e países do continente africano (NJERU et al., 2017; GHONEIM et al., 2017), conforme demonstrado na Figura 10.

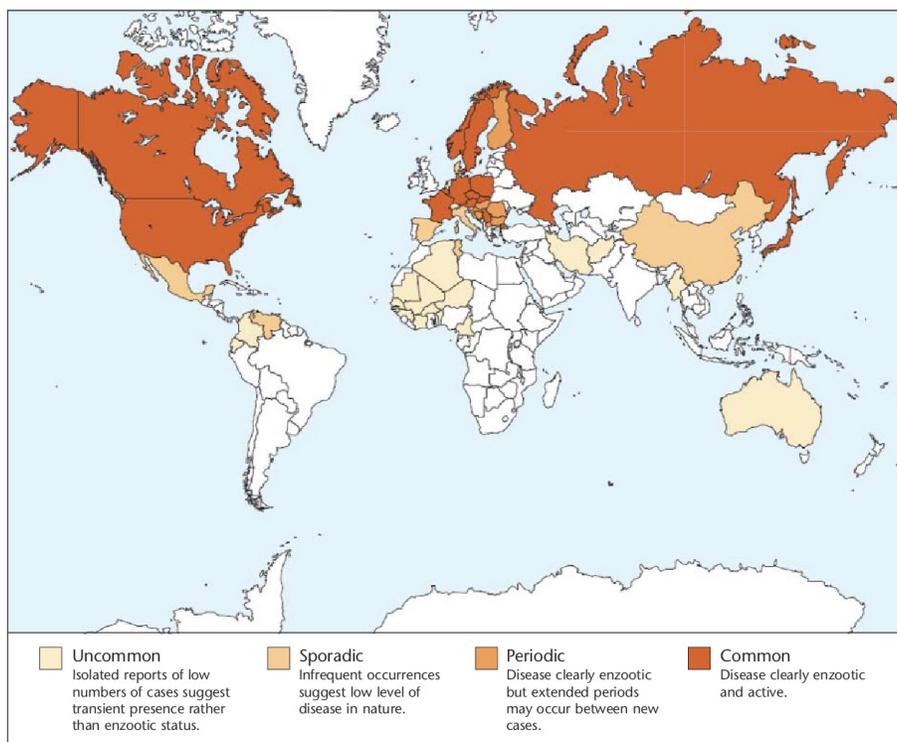


Figura 10. Ocorrência mundial da tularemia. Fonte: Bakis e Kilic (2011).

O número de casos da doença varia bastante em diferentes localidades, sendo o entendimento epidemiológico carente de mais informações e investigações. Durante os anos 1950, nos Estados Unidos foram reportados em torno de 1000 casos por ano, chegando aos atuais 250 casos/ano (CDC, 2018). No Japão, entre os anos de 1924 e 1987, 1355 casos foram relatados (OHARA et al., 1991). Na Turquia, entre 1988 e 1998, 205 casos foram registrados (HELVACI et al., 2000) e na Eslováquia, em período semelhante (1985-1994), 126 casos foram diagnosticados (GURYCOVA et al., 1997). No Brasil, até o momento nenhum caso foi registrado, no entanto há indícios da presença de organismos pertencentes a este importante gênero de bactérias, uma vez que foi detectado, por meio de análises moleculares, sequências de DNA bacteriano com identidade (99%) pertencente a *Francisella* em carrapatos das espécies *A. dubitatum*, *Dermacentor nitens* e *R. microplus* (MACHADO-FERREIRA et al., 2009).

Sintomas e sinais clínicos

Após a invasão da bactéria no corpo do hospedeiro, por uma ou mais vias de contaminação, o microrganismo se multiplica gerando ulceração e necrose tecidual, espalhando então para linfonodos e outros órgãos como baço, fígado, pulmão e rins (GYURANECZ, 2014). Os sintomas aparecem geralmente entre 4-5 dias, podendo chegar até 14 dias para o surgimento da primeira manifestação clínica. É importante ressaltar que dependendo da via de infecção, os sinais clínicos podem variar, sendo seis formas clássicas encontradas em humanos: ulcero-glandular, glandular, pneumônica, orofaríngea, óculo-glandular e sistêmica (YENI et al., 2020).

Quando a infecção ocorre pela ingestão da bactéria, a forma mais comum é a orofaríngea, com sinais clínicos como faringite, febre e linfadenite cervical. Já as formas ulcero-glandular e glandular são mais comuns quando a contaminação ocorre por contato com animais ou picada de vetores artrópodes, apresentando lesão na pele e linfadenopatia ou somente linfadenopatia, respectivamente. Contato com fluídos de animais ou mesmo mãos contaminadas com a conjuntiva promovem a infecção geralmente óculo-glandular, enquanto na inalação de aerossóis ocorre a forma pneumônica (GYURANECZ, 2014; YENI et al., 2020). A forma sistêmica é considerada a mais virulenta e tem sido associada ao tipo A, apresentando taxas de mortalidade em torno de 60% (PLOURDE et al., 1992).

Diagnóstico

Um dos métodos recomendados pelo CDC para o diagnóstico da doença é o isolamento da bactéria realizado em meio ágar chocolate enriquecido ou ágar sangue. Outra forma de detecção é o isolamento bacteriano proveniente de biópsias das úlceras ou linfonodos, uma vez que este organismo raramente é isolado no sangue. No entanto, a maioria dos casos são diagnosticados utilizando diferentes técnicas sorológicas (teste de aglutinação ou ELISA), com auxílio de técnicas moleculares como o PCR (revisado por Ellis et al., 2002).

Tratamento e prevenção

Além dos habituais cuidados em áreas infestadas por carrapatos, a tularemia é uma doença que exige mais atenção se comparados com anteriormente citadas. As medidas de prevenção são baseadas principalmente nas formas de transmissão da doença, como por exemplo: cozimento da carne de animais selvagens (principalmente coelhos e roedores) antes do consumo; uso de luvas para manipular animais e/ou carcaças; evitar o consumo de água não tratada.

Anaplasmose granulocítica humana - *Anaplasma phagocytophilum*

Bactérias do gênero *Anaplasma*, assim como a *Rickettsia*, pertencem a ordem Rickettsiales. Também são organismos intracelulares obrigatórios Gram-negativos, transmitidos principalmente por carrapatos (WALKER & DUMLER, 1996). Descoberta no de 1932, o agente etiológico da doença conhecida como anaplasmose granulocítica humana era classificada como *Ehrlichia phagocytophila*, sendo atualmente reconhecida como *Anaplasma phagocytophilum*. Além de ser um problema de saúde humana, essa espécie também é responsável por ser o agente etiológico de doenças em ruminantes, equinos, cães e outros mamíferos, sendo considerada como importante zoonose transmitida por carrapatos (CARRADE et al., 2009; DZIEGEL et al., 2013; DUGAT et al., 2014; YANG et al., 2016).

Transmissão e Epidemiologia

Como mencionado anteriormente, a principal forma de transmissão da doença é por meio da picada de carrapatos. Segundo revisão realizada por Stuen e colaboradores (2013), diversas espécies de carrapatos transmitem a doença, sendo o *I. ricinus* o principal vetor na Europa, *I. scapularis* e *I. pacificus* nos Estados Unidos e *I. persulcatus* na Ásia. Vale lembrar que estes carrapatos estão amplamente distribuídos em diferentes países do hemisfério Norte (Figura 8), sendo a anaplasmose granulocítica mais comum nessa região.

Segundo a revisão de Stuen et al. (2013) ainda, DNA pertencente à *A. phagocytophilum* já foi detectado por meio de testes moleculares (PCR) em diferentes espécies de carrapatos na Europa, como *D. reticulatus*, *Haemaphysalis concinna*, *I. persulcatus* e principalmente o *I. ricinus*. Nos Estados Unidos, o mesmo ocorreu para as espécies *I. scapularis*, *I. pacificus*, *A. americanum*, *D. variabilis* e *D. occidentalis*. Na Ásia, o DNA da bactéria já foi reconhecido em *I. persulcatus*, *Dermacentor silvarum*, *Haemaphysalis megaspinosa*, *H. douglasii*, *I. ovatus*, *H. longicornis* e *I. nipponensis*. Além da diversidade de espécies carrapatos com possível participação e que são encontrados em diversas localidades, dados sorológicos em humanos compilados por Wang et al. (2020) também corroboram com a ideia de ampla distribuição da doença, principalmente no hemisfério Norte. Além disso, os dados de soroprevalência apontam ainda para relatos em outras localidades como alguns países da América do Sul, conforme demonstrado na Figura 11 ao lado.

Um fato interessante sobre a doença e que complementa o entendimento epidemiológico desta anaplasmose é que a bactéria passa de um estágio para outro (transtadial: de larva para ninfa e de ninfa para adulto). Porém, o mesmo não acontece com fêmeas ingurgitadas e seus ovos, ou seja, não ocorre transmissão transovariana. Tal fato indica que os instares frequentemente responsáveis pela transmissão da doença são ninfas e adultos, uma vez que as larvas podem ser consideradas livres do patógeno, se infectando somente durante um eventual processo de alimentação em hospedeiro contaminado (STUEN et al., 2013).

Sintomas e sinais clínicos

Em casos humanos, uma série de sintomas inespecíficos são descritos, como por exemplo febre, dor de cabeça, mialgia e mal-estar (BAKKEN e DUMLER, 2008). Segundo estes autores, os sintomas geralmente se iniciam entre uma e duas semanas após a picada por carrapato, podendo a doença evoluir para casos fatais, todavia com taxa menor que 1%.

Em outros animais como ruminantes, são descritos a presença de sinais clínicos como febre alta, anorexia e diminuição na produção de leite, além de linfocitopenia e trombocitopenia (TUOMI, 1967; WOLDEHIWET, 2006). Cavalos

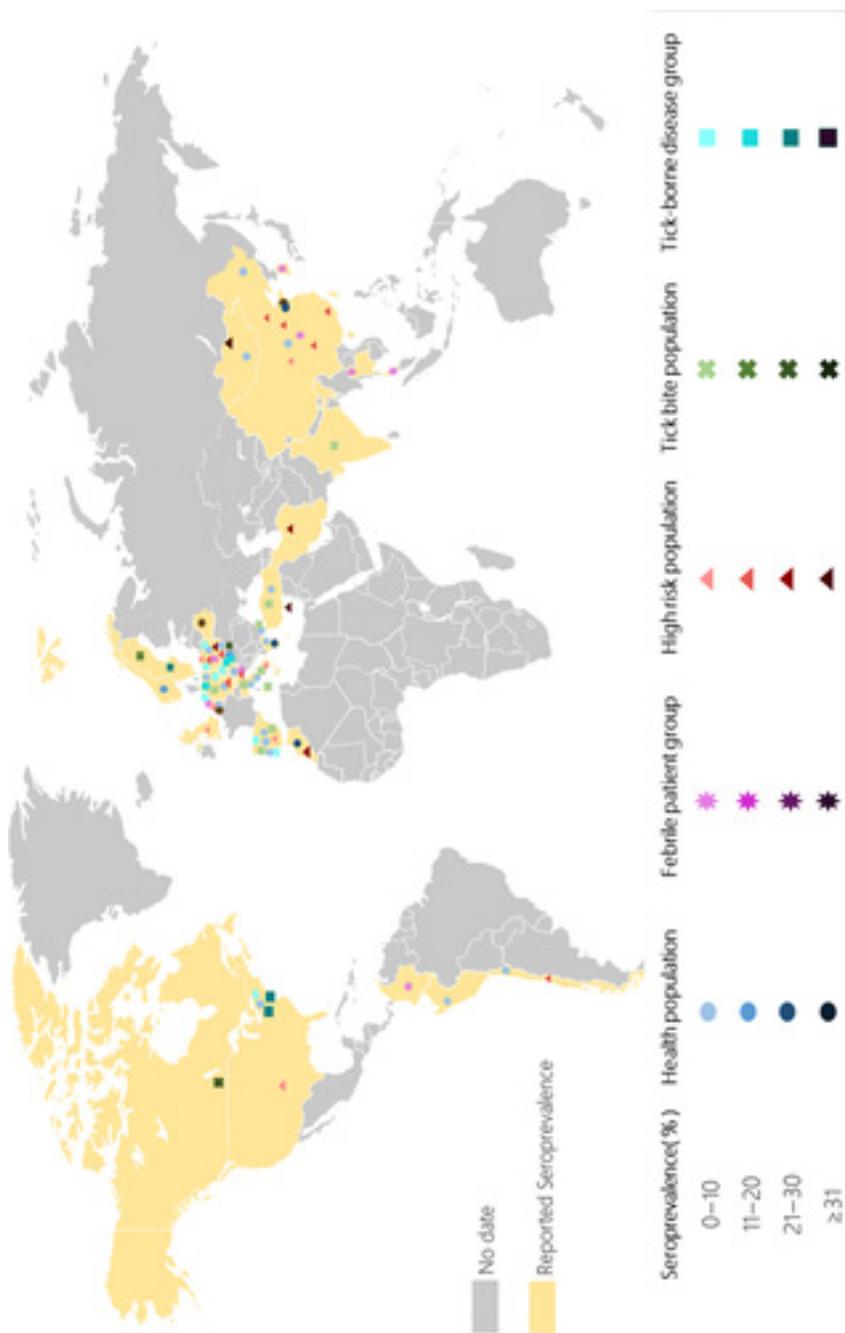


Figura 11. Estudo epidemiológico utilizando dados sorológicos em humanos. Fonte: Wang et al. (2020).

apresentam febre, anorexia, depressão, apatia, edema distal e sangramento. Já nos cães são observados febre, depressão e anorexia, enquanto que gatos são reportados com anorexia, letargia, conjuntivite, mialgia, artralgia e outros distúrbios relacionados ao movimento (revisado por Stuen et al., 2013).

Diagnóstico

Por ser uma bactéria intracelular que afeta principalmente células como os neutrófilos, a técnica conhecida como esfregaço de sangue em lâmina para visualização em microscópio de luz é uma das mais recomendadas, podendo identificar a presença de *Anaplasma* spp. Outras formas de diagnóstico mais precisas são obtidas por meio da PCR ou técnicas como a detecção de anticorpos específicos. Testes mais específicos são realizados com sorologia utilizando kits comerciais para identificação rápida. Os kits disponíveis para identificação do patógeno em cães também podem ser utilizados para diagnóstico em cavalos e gatos (revisado por Stuen et al., 2013).

Tratamento e prevenção

Assim como em outras doenças causadas por bactérias da ordem Rickettsiales, o tratamento é baseado no uso da doxiciclina, sendo a tetraciclina ou rifamicina antibióticos que recomendados (BAKKEN e DUMLER, 2008). Como forma de prevenção, além de evitar o contato com áreas infestadas por carrapatos, vale lembrar que como a doença está presente em diversas espécies de mamíferos (incluindo os de companhia). Tratamentos acaricidas devem ser realizados visando a redução/controlar a população de carrapatos, diminuindo assim os casos da doença.

Protozoário (Tabela 3)

Agente causal	País	Contato	Hospedeiro	Diagnóstico	Ano	Referência
<i>Babesia caballi</i>	Irlanda	-	cavalo	PCR e ELISA	2019	OIE, 2019
<i>Babesia caballi</i> ou <i>Theileria equi</i>	Texas, EUA	-	Cavalo	Não designado	2019	TAHC, 2019
<i>Theileria orientalis</i> (gen. <i>Ikeda</i>)	EUA	<i>Haemaphysalis longicornis</i> (experimento laboratorial)	-	Molecular (PCR)	2021	DINKEL et al., 2021
<i>Theileria orientalis</i> (gen. <i>Ikeda</i>)	EUA	-	Bovino	Clínico e molecular	2019	OAKES et al., 2019
<i>Babesia duncani</i>	Canadá	<i>Ixodes scapularis</i>	Humano	Sorologia e molecular	2017	SCOTT, 2017
<i>B. microti</i> e <i>Babesia</i> sp.	Coreia	<i>Haemaphysalis longicornis</i>	-	PCR e Sequenciamento		HONG et al., 2019
<i>Babesia venatorum</i>	Escócia	-	Ovelha	Molecular (PCR)	2019	GRAY et al., 2019a

Babesia caballi* ou *Theileria equi

A piroplasmose equina é uma doença transmitida por carrapatos que pode afetar cavalos, mulas, burros e zebra. A doença consiste na infecção por dois agentes etiológicos: *Babesia caballi* e/ou *Theileria equi* (anteriormente conhecida como *Babesia equii*). Ambos podem ser encontrados em regiões como o sul da Europa, Ásia, África, América do Sul e Central, Cuba e certas partes dos Estados Unidos. Vale ressaltar ainda que a presença de *T. equi*, apesar de ter sido reportada na Austrália, aparentemente nunca se estabeleceu na região (OIE, 2018). Não são considerados patogênicos para humanos, sendo seu potencial zoonótico ainda a ser estudado.

Transmissão e Epidemiologia

Para melhor entendimento da transmissão destes protozoários, é preciso lembrar que eles possuem três estádios: esporozoítos, merozoítos e gametócito, sendo na primeira fase de desenvolvimento a transmitida por carrapatos. Os vetores são pertencentes à família Ixodidae como *Dermacentor*, *Rhipicephalus* e *Hyalomma* (OIE Terrestrial Manual, 2018). Uma vez transmitido ao cavalo via saliva do carrapato, o esporozoíto de *B. cabalii* invadem os eritrócitos e se multiplicam nessas células, continuando seus estádios. Já a multiplicação dos esporozoítos de *T. equii* ocorre nas células mononucleares do sangue periférico, gerando algumas diferenças em relação a doença causada por *B. cabalii*, fato que foi importante para distinção do gênero *Theileria* em relação à *Babesia* (MEHLHORN e SCHEIN, 1998). Apesar de cada espécie de protozoário apresentar suas particularidades, em ambos os casos, após desenvolvimento dos esporozoítos e liberação dos merozoítos, alguns destes se desenvolvem para gametócitos. Merozoítos e gametócitos presentes no corpo do hospedeiro podem ser passados a um novo carrapato competente, reiniciando o ciclo (revisado por Wise et al., 2013). O termo piroplasmose deriva da aparência morfológica dos merozoítos que infectam eritrócitos, semelhante ao formato da fruta pera.

Uma outra forma de transmissão importante ocorre por meio da mistura entre sangue contaminado e não contaminado. O uso de agulhas compartilhadas entre animais durante práticas veterinárias por exemplo, podem promover a entrada do protozoário em um animal não infectado (GERTENBERG et al., 1998). Relatos de transmissão placentária também já foram relatados (ALLSOPP e LEWIS, 2007; GEORGES et al., 2010; CHNABRA et al., 2012). Tal fato parece estar relacionado com outras complicações como o aborto em animais infectados (OLIVEIRA et al., 2019).

Em revisão de literatura realizada por Tirosh-Levy et al. (2020), 20 anos de informações sobre ambos protozoários foram compiladas e analisadas. Diversos relatos reportados indicando a presença de *T. equi* e *B. cabalii* foram encontrados no Brasil, sendo um país onde a doença é considerada endêmica. A situação de diversos países do mundo também fora analisada conforme dados epidemiológicos demonstrado nas Figuras 12 e 13 (página a seguir).

Sinais clínicos

Após cerca de 10 a 30 dias da transmissão de *B. cabalii* e entre 12 e 19 dias para *T. equi*, os sinais clínicos podem ser observados, variando conforme estado nutricional do animal, imunidade e carga parasitária adquirida (DE WAAL, 1992). Como ambos parasitos atacam eritrócitos, a piroplasmose equina usualmente resulta em hemólise, podendo evoluir para quadro de anemia. Febre, letargia, anorexia, perda de peso e edemas periféricos também são descritos. Além disso, os equinos podem apresentar petéquias em membranas mucosas que associado à anemia, podem ajudar no diagnóstico da doença (revisado por Wise et al., 2013).

Diagnóstico

Uma das formas de diagnóstico é a observação do parasito no interior dos eritrócitos, por meio de técnicas de coloração em esfregaço e auxílio de microscópio de luz, geralmente na fase aguda da doença. Testes sorológicos são utilizados/solicitados por autoridades de saúde principalmente para movimentação de animais entre países endêmicos, enquanto que testes moleculares como o PCR são usualmente utilizados tanto para pesquisas como para o diagnóstico (WISE et al., 2013).

Tratamento e prevenção

Diversos antibióticos são utilizados para o tratamento de ambos os protozoários como por exemplo imidocarb, diminazeno, oxitetraciclina (somente para *T. equi*) entre outros, muitas vezes associados a medicamentos para redução de efeitos colaterais. Com relação à prevenção, não há uma medida específica que impeça a contaminação dos animais, no entanto a própria exposição dos equinos promove a imunidade e, uso de testes laboratoriais antes da aquisição ou movimentação de animais ajuda na redução ou atenuação dos problemas causados pela piroplasmose (WISE et al., 2013).

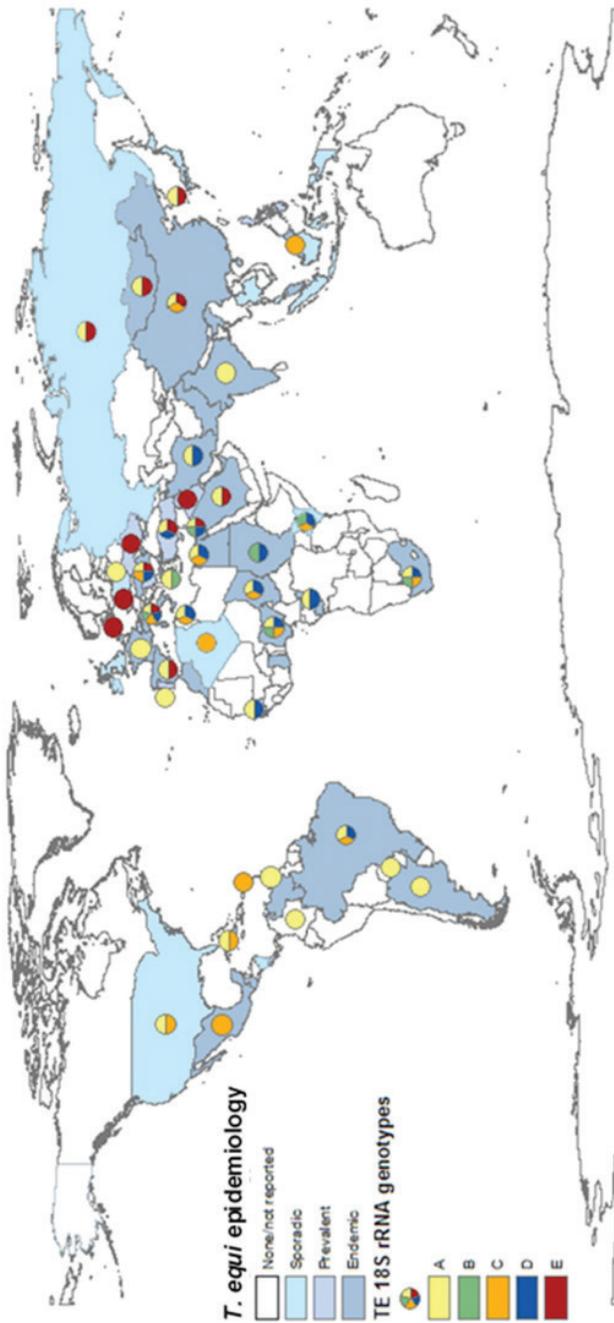


Figura 12. Prevalência global de *T. equi* e distribuição de diferentes genótipos (rRNA 18S). Mapa construído baseado em dados epidemiológicos publicados nos últimos 20 anos (2000 - 2019). Fonte: Tirosch-Levy et al. (2020).

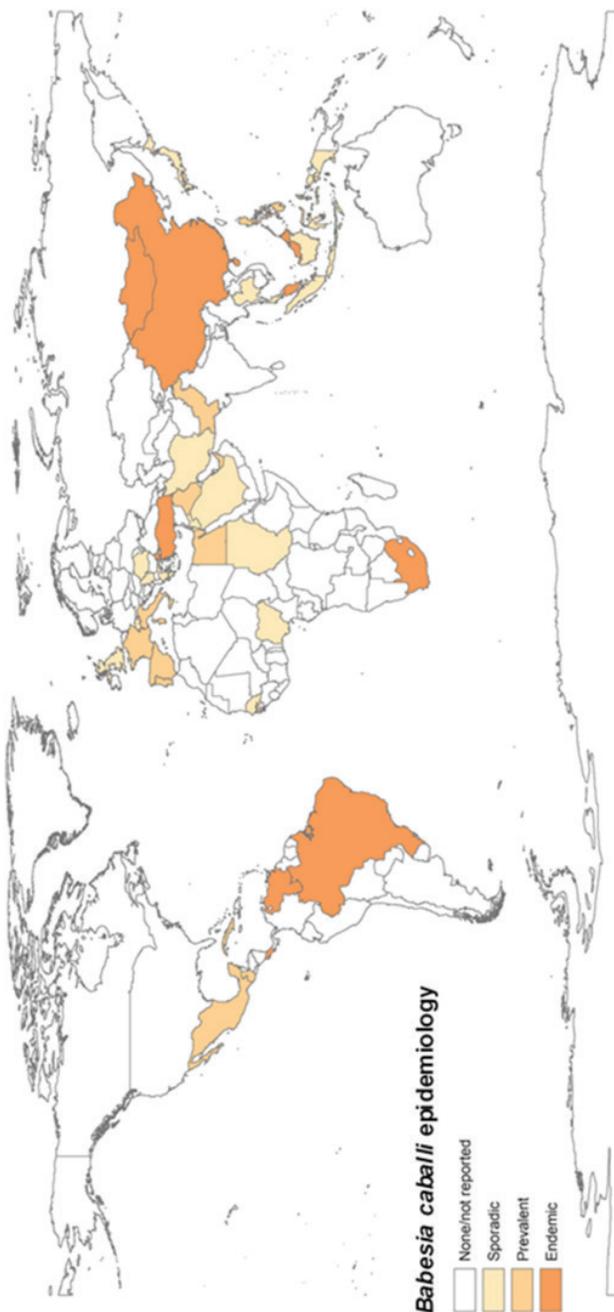


Figura 13. Prevalência global de *B. caballi*. Mapa construído baseado em dados epidemiológicos publicados nos últimos 20 anos (2000 - 2019). Fonte: Tirosh-Levy et al. (2020)..

Theileria orientalis

Diferentemente da espécie do mesmo gênero descrita anteriormente, a *T. orientalis* é um protozoário que acomete bovinos. Essa espécie surgiu a partir de um grupo nomeado *Theileria sargenti*; *T. buffeli*; *T. orientalis*, em que após análises morfológicas e sorológicas, foi proposto a atual espécie *T. orientalis* (KAMAU et al., 2011; SIVAKUMAR et al., 2014). Tais organismos são importantes mundialmente por causarem problemas como abortos, redução na produção de leite e até mesmo casos fatais em rebanhos bovinos de diferentes países do mundo, trazendo uma importância econômica ao tema (PERERA et al., 2014; LANE et al., 2015)

Transmissão e Epidemiologia

A transmissão ocorre de forma semelhante à piroplasmose descrita anteriormente, onde o parasito se encontra no interior de eritrócitos do animal infectado sendo transferido para o carrapato durante o ingurgitamento. As principais espécies envolvidas neste processo são os carrapatos pertencentes ao gênero *Haemaphysalis* (RIEK, 1982; STEWART, 1987), sendo a *Haemaphysalis longicornis* apontado como o principal vetor da doença, conforme revisão feita por Watts e colaboradores (2016). Atualmente essa espécie de *Theileria* encontra-se distribuída na Nova Zelândia, Austrália e Japão, Coreia, China, desempenhando papel prejudicial na economia nestas localidades devido ao acometimento de animais de produção (SIVAKUMAR et al., 2014; WATTS et al., 2016). Também foi reportado a presença de *Theileria* na Croácia (JURKOVIC et al., 2020) e nos Estados Unidos em outro estudo realizado por Oakes et al. (2019), indicando possíveis avanços da parasitose no mundo.

Sinais clínicos

Animais doentes podem apresentar febre, anorexia, fraqueza, relutância ao andar, aborto, olhos e mucosa vaginal pálidos e pirexia, aumento na frequência respiratória. Por se tratar de um parasito se multiplica no interior de eritrócitos, também está relacionado o quadro de anemia (IZZO et al., 2010; revisado por Gebrekidan et al., 2020)

Diagnóstico

Apesar da maioria dos sinais clínicos serem inespecíficos, com exceção do aborto, piroxia e anemia, uma das principais formas de diagnóstico ocorre por meio da presença destes sinais, incluindo o diagnóstico após a morte do animal. Há ainda o diagnóstico realizado em microscopia, buscando a identificação do parasito (piroplasma) nas células afetadas, com a técnica de esfregaço e coloração Giemsa. Como existe uma certa similaridade entre as espécies de *Theileria*, técnicas sorológicas utilizando anticorpos específicos ou mesmo diagnóstico molecular (PCR) também são opções (revisado por Gebrekidan et al., 2020).

Tratamento e prevenção

O tratamento conta com antibióticos em comum com outras teilerioses (imidocarb e oxitetraciclina), além de halofuginona (WATTS et al., 2016). Os métodos de prevenção seguem os mesmos citados anteriormente para a piroplasmose equina.

Babesiose - *Babesia microti*, *Babesia duncani* e *Babesia venatorum*

A babesiose humana é uma enfermidade multissistêmica causada pelo parasita do gênero *Babesia*, um protozoário unicelular. A babesiose é considerada endêmica infecciosa de importância global, comprometendo a saúde de humanos, animais domésticos e selvagens. Um dos primeiros relatos em humanos ocorreu no ano de 1957, na Croácia (Skrabalo et al., 1957). Desde então, várias espécies do gênero têm sido estudadas, com importância em saúde pública como *B. microti*, *B. duncani* e *B. venatorum*.

Transmissão e Epidemiologia

A transmissão comumente pode ocorrer pela picada de carrapatos pertencentes ao gênero *Ixodes*, por transfusão de sangue, transplante de órgãos e mais raramente por transmissão congênita – de uma mãe infectada para seu bebê (durante a gravidez ou parto) (CONRAD et al., 2006; VANNIER e KRAUSE, 2009).

A *B. microti* é transmitida na natureza por carrapatos *Ixodes scapularis* (também chamados de carrapatos de pernas pretas ou carrapatos de veado). Com base no fato de que *B. duncani* é morfologicamente semelhante a *B. microti*, há uma probabilidade razoável para que *Ixodes scapularis* também seja vetor de *B. duncani*. Embora haja evidência substanciais de que certos carrapatos ixodídeos (por exemplo: *Ixodes angustus*, *Ixodes muris*, *Ixodes pacificus*, *Ixodes scapularis* e *Ixodes spinipalpis*) são vetores de *B. duncani*, este fato não foi definitivamente estabelecido (SCOTT e SCOTT, 2018).

Na América do Norte (EUA e Canadá), a *B. duncani* e *B. microti* são comumente reconhecidas e identificados em humanos, sendo que a última também reportada na Ásia (China) e Europa. O mais comum na Europa é a *B. divergens* e *B. venatorum*, com casos também na China (SUN et al., 2014). Em 2012, Vannier e colaboradores mapearam as áreas geográficas onde a babesiose humana e seus vetores são endêmicos (Figura 14).

Nos Estados Unidos, em 2018, a vigilância relatou 11.881 casos de Babesiose entre o período de 2011 a 2017, sendo o *B. microti* o principal agente etiológico, com maiores concentrações nas ilhas próximas ou regiões costeiras de Massachusetts, Rhode Island, Connecticut, Minnesota e Nova York (GRAY et al., 2019b). No Canada, em 2018, Scott e Scott mapearam as ocorrências de infecções por *B. duncani* no período de 2011-2017, sendo registrado 1119 casos com maiores concentrações em British Columbia, Ontario e Québec.

Outra espécie que vem chamando a atenção das autoridades em saúde é a *Babesia venatorum*. Por se tratar de um parasita zoonótico cada vez mais proeminente que infecta predominantemente veados selvagens, os primeiros pacientes infectados relatados foram dois caçadores ocupacionais na Áustria e na Itália (HERWALDT et al., 2003) e, posteriormente houve um relato na Alemanha (HÄSELBARTH et al., 2007) e na China (SUN et al., 2014).

Sintomas

Dentre os estudos e relatos de casos apresentados, os sintomas foram calafrios, suores (noturno ou diurno), mal-estar, sono fragmentado, febre, aumento da sede, esplenomegalia, hepatomegalia, palidez, micção frequente, dores no corpo, dores de cabeça leves, dor nas articulações, náuseas, vômitos, fezes amolecidas, anorexia, comprometimento cognitivo e depressão

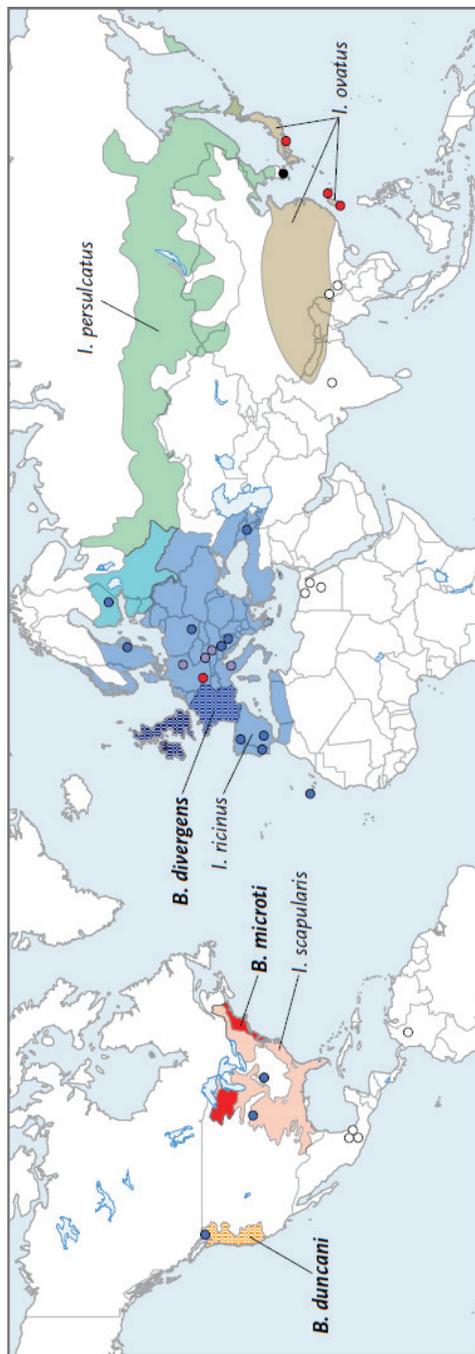


Figura 14. Áreas geográficas onde a babesiose e os ixodes são endêmicos. Fonte: Vannier et al. (2012).

(VANNIER e KRAUSE, 2009; BLOCH et al., 2011; SCOTT, 2017; SCOTT & SCOTT, 2018). Para determinados subconjuntos de pacientes como recém-nascidos, pacientes com idade avançada, asplênicos e imunocomprometidos, a babesiose pode ser grave ou mesmo fatal (VANNIER e KRAUSE, 2009; VANNIER et al., 2014; BLOCH et al., 2016).

Diagnóstico

O diagnóstico de babesiose deve ser considerado principalmente em pessoas que residem ou viajaram para áreas endêmicas, que foram picados por carrapatos Ixodes ou que possuem histórico de transfusão de sangue recente de algum doador que vive ou viajou para alguma área endêmica. Além disso, deve ser observado os sinais clínicos mais comuns de febre, esplenomegalia, hepatomegalia, palidez, fadiga, calafrios, suores, dor de cabeça, mialgia, anorexia, tosse, artralgia, náusea, e menos comuns de labilidade emocional e depressão, hiperestesia, dor de garganta, dor abdominal, injeção conjuntival, fotofobia e perda de peso. Já os procedimentos de diagnóstico laboratorial devem promover a identificação de *Babesia* com a técnica de esfregaços de sangue periféricos corados com Giemsa e observação em microscopi de luz, além da amplificação do DNA de *Babesia* no sangue usando reação em cadeia de polimerase (PCR) e sorologia com aumento de quatro vezes no anticorpo *Babesia* em soros de pacientes em quadros agudos ou convalescentes, ou ainda a identificação do anticorpo sérico IgM para *Babesia* (VANNIER e KRAUSE, 2009).

Tratamento e prevenção

O tratamento recomendado consiste principalmente em Atovaquona e Azitromicina para *B. microti* e, clindamicina e quinina para *B. duncani* e *B. venatorum*. Também deve ser considerado a necessidade de transfusão de sangue e hemodiálise para os casos graves. Não há dados disponíveis sobre o uso de antimicrobianos profiláticos após picada de carrapato para prevenir a babesiose, tão pouco houve desenvolvimento de vacina contra babesiose humana (VANNIER e KRAUSE, 2009).

Uma medida de prevenção recomendada é evitar áreas onde sabidamente coexistam carrapatos, camundongos e veados. Caso seja necessária a expo-

sição a tais locais, é recomendado cobrir a parte inferior do corpo, utilizando meias que cubram as calças com punhos, sendo possível potencializar a proteção pulverizando ou impregnando as roupas com permetrina. Após permanência em área de alto risco, o corpo deve ser inspecionado para detecção e remoção dos carrapatos fixados, o mais rápido possível, com o auxílio de pinça (STAFFORD III, 2007).

Outras práticas que também devem ser aplicadas para redução da ocorrência de doenças transmitidas por carrapatos estão relacionadas à manutenção do ambiente como por exemplo: manter a grama cortada, remover o lixo da borda dos gramados, vedar paredes de pedra para diminuir o número de ratos, usar plantações que não atraiam veados e utilizar cercas para manter os veados afastados (STAFFORD III, 2007). O uso de acaricidas nas propriedades pode ser recomendado em determinadas situações (FISH e CHILDS, 2009).

Em relação a transmissão via produtos de origem hematológica, seria interessante a triagem e monitoramento por meio de exames de sangue do doador, buscando encontrar os parasitos no material de indivíduos assintomáticos bem como durante o curso da doença e, proibição de doação de sangue e de órgãos de pessoas com histórico de babesiose (ZAVIZION et al., 2004).

Referências

- Agergaard CN; Rosenstjerne MW; Bodker R; Rasmussen M; Andersen PHS; Formsgaard A; (2019). New tick-borne encephalitis virus hot spot in Northern Zealand, Denmark, October 2019. *Euro Surveillance* 24(43): 1900639
- Allsopp MT; Lewis BD (2007). Molecular evidence for transplacental transmission of *Theileria equi* from carrier mares to their apparently healthy foals. *Veterinary Parasitology* 148: 130-136.
- Alonso-Díaz MA; Fernández-Salas A; Martínez-Ibáñez F; Osorio-Miranda J (2013). *Amblyomma cajennense* (Acari: Ixodidae) tick populations susceptible or resistant to acaricides in the Mexican Tropics. *Veterinary Parasitology*, 197: 326-331.
- Andersen NS; Larsen SL; Olesen CR; Stiasny K; Kolmos HJ; Jensen PM; Skarphédinsson S (2019). Continued expansion of tick-borne pathogens: Tick-borne encephalitis virus complex and *Anaplasma phagocytophilum* in Denmark. *Ticks and Tick-borne Diseases*, 10(1): 115-123
- Araújo RP; Navarro, MBMA; Cardoso TAO (2016). Febre Maculosa no Brasil: estudo da mortalidade para a vigilância epidemiológica. *Caderno de Saúde Coletiva* 24(3): 339-346.
- Babu NN; Jayram A; Kumar HH; Pareet P; Pattanak S; Auti A; Abdulmajeed J; Maity H; Devadiga S; Bhandari Y; Deepchand HA; Shakir M; Kumar N; Arunkumar G (2019). Spatial

distribution of *Haemaphysalis* species ticks and human Kyasanur Forest Disease cases along the Western Ghats of India, 2017-2018. *Experimental and Applied Acarology* 77: 435-447.

Bakis B; Kilic S (2011). A general overview of *Francisella tularensis* and the Epidemiology of tularemia in Turkey.

Bakken JS; Dumler S (2008). Human Granulocytic Anaplasmosis. *Infectious Disease Clinics of North America* 22(3): 433-448.

Berger BW; Johnson RC; Kodner C; Coleman L (1992). Cultivation of *Borrelia burgdorferi* from erythema migrans lesions and perilesional skin. *Journal of Clinical Microbiology* 30(2): 359-361.

Bhatia B; Feldman H; Marzi A (2020). Kyasanur Forest Disease and Alkhurma Hemorrhagic Fever Virus – Two neglected zoonotic pathogens. *Microorganisms* 8: 1406.

Biesiada G; Czepiel J; Lesniak MR; Garlicki A; Mach T (2012). Lyme disease: review. *Archives of Medical Science* 8(6): 978-982.

Bloch EM, Herwaldt BL, Leiby DA, Shaieb A, Herron RM, Chervenak M, Reed W, Hunter R, Ryals R; Hagar W; Xayavong MV; Slemenda SB; Pieniazek NJ; Wilkins PP; Kjemtrup AM (2011). The third described case of transfusion-transmitted *Babesia duncani*. *Transfusion* 52(7): 1517–1522.

Bloch EM; Levin AE; Williamson PC; Cyrus S; Shaz BH; Kessler D; Gorlin J; Bruhn R; Lee TH; Montalvo L; Kamel H; Busch MP (2016). A prospective evaluation of chronic *Babesia microti* infection in seroreactive blood donors. *Transfusion* 56: 1875–1882.

Bower H; Karsany ME; Alzain M; Gannon B; Mohamed R; Mahmoud I; Eldegail M; Taha R; Osman A; Mohamednour S; Semper A; Atkinson B; Carter D; Dowall S; Furneaux J; Graham V; Mellors J; Osborne J; Pullan ST; Slack GS; Brooks T; Hewson R; Beeching NJ; Whitworth J; Bausch DG; Fletcher TE (2019). Detection of Crimean-Congo Haemorrhagic Fever cases in a severe undifferentiated febrile illness outbreak in the Federal Republic of Sudan: A retrospective epidemiological and diagnostic cohort study. *Plos Neglected Tropical Diseases* 13(7): e0007571.

Breuner NE; Ford SL; Hojgaard A; Osikowicz LM; Parise CM; Rizzo MFR; Bai Y; Levin ML; Eisen RJ; Eisen L (2020). Failure of the Asian longhorned tick, *Haemaphysalis longicornis*, to serve as an experimental vector of the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi sensu stricto*. *Ticks and Tick-Borne Diseases* 11(1): 101311

Bustamante ME; Varela G (1947). Distribucion de las rickettsiasis en Mexico. *Revista del Instituto de Salubridad y Enfermedades Tropicales* 8: 3-14.

Carrade DD; Foley JE; Borjesson DL; Sykes JE (2009). Canine granulocytic anaplasmosis: a review. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 23(6):1129-1142.

Casel MA; Park SJ; Choi YK (2021). Severe fever with thrombocytopenia syndrome virus: emerging novel phlebovirus and their control strategy. *Experimental and Molecular Medicine* 53: 713-722.

CDC (2013). Kyasanur Forest Disease (KFD). CDC 24/7 Kyasanur Forest Disease (KFD) | CDC

CDC (2014). Tick-borne Encephalitis (TBE). CDC 24/7 Tick-borne Encephalitis (TBE) | CDC

CDC (2021). Rocky Mountain Spotted Fever (RMSF). CDC24/7 Epidemiology and Statistics | Rocky Mountain Spotted Fever (RMSF) | CDC

CDC (2021a). Powassan virus. CDC24/7 Powassan Virus | Powassan | CDC

CDC (2021b). Lyme disease. CDC24/7 Recent Surveillance Data | Lyme Disease | CDC

CDC (2021c). Rocky Mountain Spotted Fever. CDC24/7 Rocky Mountain Spotted Fever (RMSF) | Tick-borne Diseases | Ticks | CDC

CDC, 2019. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of Vector-Borne Diseases (DVBD).

Centers for Disease Control and Prevention (2018) Tularemia. <https://www.cdc.gov/tularemia/statistics/index.html>

Chen C; Li P; Li KF; Wang HL; Dai YX; Cheng X; Yan JB (2019). Animals as amplification hosts in the spread of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, 79: 77-84.

Chitimia-Dobler L; Lemhöfer G; Krói N; Bestehorn M; Dobler G; Pfeffer M (2019). Repeated isolation of tick-borne encephalitis virus from adult *Dermacentor reticulatus* tick in an endemic area in Germany. *Parasites and Vector* 12: 90.

Chitimia-Dobler L; Scharper S; Rieß R; Bitterwolf K; Frangoulidis D; Bestehorn M; Springer A; Oehme R; Drehman M; Lindau A; Mackenstedt U; Strube C; Dobler G (2018). Imported Hyalomma ticks in Germany in 2018. *Parasites and Vectors*, 12: 134.

Chiuya T; Masiga DK; Falzon LC; Bastos ADS; Fèvre EM; Villinger J (2021). Tick-borne pathogens, including Crimean-Congo haemorrhagic fever virus, at livestock markets and slaughterhouses in western Kenya. *Transboundary and Emerging Diseases* 68: 2429-2445.

Chnabra S; Ranjan R; Uppal S; Singla LD (2012). Transplacental transmission of *Babesia equi* (*Theileria equi*) from carrier mares to foals. *Journal of Parasitic Diseases* 36(1): 31-33.

Cisak E; Wójcik-Fatla A; Zajac V; Sroka J; Buczek A; Dutkiewicz J (2010). Prevalence of tick-borne encephalitis virus (TBEV) in samples of raw milk taken randomly from cows, goats and sheep in eastern Poland. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* 17: 283-286.

Coipan EC; Jahfari S; Fonville M; Oei GA; Spanjaard L; Takumi K; Hovius JWR; Sprong H (2016). Imbalanced presence of *Borrelia burgdorferi* s.l. multilocus sequence types in clinical manifestations of Lyme borreliosis. *Infect, Genetic and Evolution* 42: 66-76.

Conrad PA; Kjemtrup AM; Carreno RA; Thomford J; Wainwright K; Eberhard M; Quick R; Telford III SR; Herwaldt BL (2006). Description of *Babesia duncani* n. sp. (Apicomplexa: Babesiidae) from humans and its differentiation from other piroplasms. *International Journal for Parasitology* 36: 779–789.

Cook MJ; Puri BK (2020). Estimates for Lyme borreliosis infections based on models using sentinel canine and human seroprevalence data. *Infectious Disease Modelling* 5: 871-888.

Cutler SJ; Ruzic-Sabljić E; Potkonjak A (2017). Emerging borreliae – Expanding beyond Lyme borreliosis. *Molecular and Cellular Probes* 31: 22-27.

Daily Monitor, 2019 - <https://www.monitor.co.ug/News/National/Crimean-Congo-Fever-outbreak-confirmed-Masindi/688334-4921548-w3wm55z/index.html>

De la Fuente J; Antunes S; Bonnet S; Cabezas-Cruz A; Domingos AG; Estrada-Peña A; Johnson N; Kocan KM; Mansfield KL; Nihof AM; Papa A; Rudenko N; Villar M; Grubhoffer L; Caracappa S; Fooks AR; Gortazar C; Rego ROM (2017). Tick-pathogen interactions and vector competence: identification of molecular drivers for tick-borne diseases. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*

De Waal (1992). Equine piroplasmiasis: a review. *The British Veterinary Journal* 148: 6-14.

Dias E; Martins AV (1939). Spotted Fever in Brazil. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1(2): 103-108.

Dinkel KD; Herndon DR; Noh SM; Lahmers KK; Todd SM; Ueti MW; Scoles GA; Mason KL; Fry LM (2021). A U.S isolate of *Theileria orientalis*, Ikeda genotype, is transmitted to cattle by the invasive Asian longhorned tick, *Haemaphysalis longicornis*. *Parasites & Vectors* 14: 157.

Diuk-Wasser M; Vannier E; Krause PJ (2016). Coinfection by Ixodes Tick-Borne Pathogens: Ecological, Epidemiological, and Clinical consequences. *Trends in Parasitology* 32(1): 30-42.

Dugat T, Chastagner A, Lagrée AC, Petit E, Durand B, Thierry S, Corbière F; Verheyden H; Chabanne L; Bailly X; Leblond A; Your'h G; Boulouis J; Maillard R; Haddad N (2014). A new multiple-locus variable-number tandem repeat analysis reveals different clusters for *Anaplasma phagocytophilum* circulating in domestic and wild ruminants. *Parasites & Vectors* 7: 439

Duncan KT; Sundstrom KD; Saleh MN; Little SE (2020). *Haemaphysalis longicornis*, the Asian longhorned tick, from a dog in Virginia, USA. *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports*, 20: 100395.

Duscher GG; Hodzic A; Hufnagl P; Wille-Piazzai W; Schotta AM; Markowicz MA; Estrada-Peña A; Stanek G; Allerberger F (2018). Adult *Hyalomma marginatum* tick positive for *Rickettsia aeschlimannii* in Austria, October 2018. *Euro Surveillance* 23(48): 1800595

Duvallet G; Boulanger N; Robert V (2018). Skin and Arthropods Vectors. In: *Arthropods*, 29-54.

Dziegel B; Adaszek L; Kalinowski M; Winiarczyk (2013). Equine granulocytic anaplasmosis. *Research in Veterinary Science* 95(2): 316-320.

EFSA Panel on Animal Health and Welfare (2013). Scientific Opinion on the role of tick vectors in the epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever and African Swine fever in Eurasia. Scientific Opinion on the Role of Tick Vectors in the Epidemiology of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever and African Swine Fever in Eurasia (wiley.com) doi:10.2903/j.efs.2010.1703

El-Azazy OME; Scrimgeour EM (1997). Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infection in the Western province of Saudi Arabia. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 91(3): 275-278.

Elhelw R; Elhariri M; Hamza M; Abuowarda M; Ismael E; Farag H (2021). Evidence of the presence of *Borrelia burgdorferi* in dogs and associated ticks in Egypt. *BMC Veterinary Research* 17(49).

Ellis J; Oyston PCF; Green M; Titball RW (2002). Tularemia. *ASM Journals Clinical Microbiology Reviews* 15: 631-646.

Ergonul O (2006). Crimean-Congo haemorrhagic fever. *The Lancet Infectious Diseases* 6: 203-14.

Estrada I; Balagot C; Fierro M; Kriner P; Iniguez-Stevens E; Kjemtrup A; Foley J (2019). Spotted fever group rickettsiae canine serosurveillance near the US-Mexico border in California. *Zoonoses and Public Health*, 67(2): 148-155.

Faccini-Martínez AA; de Oliveira SV; Cerutti Junior C; Labruna MB (2018). Febre Maculosa por *Rickettsia parkeri* no Brasil: condutas de vigilância epidemiológica, diagnóstico e tratamento. *Journal of Health and Biological Sciences* 6: 299-312.

Fakoorziba MR; Naddaf-Sani AA; Moemenbellah-Fard MD; Azizi K; Ahmadnia S; Chinikar S (2015). First phylogenetic analysis of a Crimean-Congo hemorrhagic fever virus genome in naturally infected *Rhipicephalus appendiculatus* ticks (Acari: Ixodidae). *Archives of Virology* 160: 1197-1209.

Farooq H; Beveridge N; Fletcher T; Ghani E; Jamil B; Hasan Z; Ikram A; Safdar RM; Salman M; Umair M; Latif M; Khan S; Pirkani G; Beeching N (2020). A systematic review on the incidence and mortality of Crimean-Congo haemorrhagic fever (CCHF) in Pakistan. *International Journal of Infectious Diseases* 101: 250.

Fischer M; Gould CV; Rollin PE (2020). Tickborne Encephalitis. Em: *CDC Yellow Book 2020 – Health Information for International Travel*. 2020 Yellow Book Home | Travelers' Health | CDC

Fish D; Childs JE (2009). "Community-Based Prevention of Lyme Disease and Other Tick-Borne Diseases Through Topical Application of Acaricide to White-Tailed Deer: Background and Rationale" *Vector-Borne and Zoonotic Diseases* 9(4): 357–364.

Franck M; Ghozzi R; Pajaud J; Lawson-Hogban N; Mas M; Lacout A; Perrone C (2020). *Borrelia miyamotoi*: 43 cases diagnosed in France by Real-Time in patients with persistent polymorphic signs and symptoms. *Frontiers in Medicine* 7:1-10.

Fukunaga M; Takahashi Y; Tsuruta Y; Matsushita O; Ralph D; McClelland M; Nakao M (1995). Genetic and phenotypic analysis of *Borrelia miyamotoi* sp. nov., isolated from the ixodid tick *Ixodes persulcatus*, the vector for Lyme disease in Japan. *International Journal of Systematic Bacteriology* 45: 804–810.

Gebrekidan H; Perera PK; Ghafar A; Abbas T; Gasser RB; Jabbar A (2020). Na appraisal of oriental theileriosis and the *Theileria orientalis* complex, with an emphasis on diagnosis and genetic characterization. *Parasitology Research* 119: 11-22.

Georges KC; Ezeokoli CD; Sparagano O; Pargass I; Campbell M; D'Abadie R; Yabsley MJ (2010). A case of transplacental transmission of *Theileria equi* in a foal in Trinidad. *Veterinary Parasitology* 175: 363-366.

Germanakis A; Chochlakis D; Angelakis E; Tselentis Y; Psaroulaki A (2013). *Rickettsia aeschlimannii* infection in a man, Greece. *Emerging Infectious Diseases* 19: 1176-1177.

Gertenberg C; Allen WR; Phipps LP (1998). The mechanical transmission of *Babesia equi* infection in a British herd of horses. Em: *Proceedings of the Eight International Conference on Equine Infectious Diseases*. Dubai, United Arab Emirates, 1998:100.

Ghoneim NH, Abdel-Moein KA and Zaher HM (2017). Molecular detection of *Francisella* spp. among ticks attached to camels in Egypt. *Vector Borne and Zoonotic Diseases* 17, 384–387

Goldfield M; Austin SM; Black HC; Taylor BF; Altman R (1973). A non-fatal human case of Powassan virus encephalitis. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 22: 78-81.

Gong Z; Gu S; Zhang Y; Sun J; Wu X; Ling F; Shi W; Zhang P; Li D; Mao H; Zhang L; Wen D; Zhou B; Zhang H; Huang Y; Zhang R; Jiang J; Lin J; Xia S; Chen E; Chen Z (2015). Probable aerosol transmission of severe fever with thrombocytopenia syndrome virus in southeastern China. *Clinical Microbiology and Infection* 21(12): 1115-20.

Gor D; Wiseman K; Lesniak C; Liu E (2021). A rare occurrence of Tularemia in New Jersey. *Cureus* 13(9): e18329.

Gould EA; Lamballerie X; Zanotto PM; Holmes EC (2001). Evolution, epidemiology, and dispersal of flaviviruses revealed by molecular phylogenies. *Advances in Virus Research* 57: 71-103.

Gray A; Capewell P; Loney C; Katzer F; Shiels BR; Weir W (2019a). Sheep as host species for zoonotic *Babesia venatorum*, United Kingdom. *Emerging Infectious Diseases* 25(12): 2257-2260.

Gray EB; Herwaldt BL (2019b). Babesiosis Surveillance – United States, 2011-2015. *MMWR, Surveillance summaries* 68(6).

Groß D; Schäfer G (2011). 100th Anniversary of the death of Ricketts: Howard Taylor Ricketts (1871-1910). The namesake of the Rickettsiaceae family. *Microbes and Infection*, 13: 10-13

Guglielme AA; Nava S (2006). Las garrapatas argentinas del genero *Amblyomma* (Acari: Ixodidae): Distribucion y hospedadores. *RIA*, 35(3): 133-153.

Gigliotta JL; Goethert HK; Berardi VP; Telford III SR (2013). Meningoencephalitis from *Borrelia miyamotoi* in an immunocompromised patient. *New England Journal of Medicine* 368(3): 240-245.

Gurycova D (1997). Analysis of the incidence and routes of transmission of tularemia in Slovakia. *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie* 46: 67-72.

Gurycova D, Kocianova E, Vyrostekova V, Rehacek J (1995). Prevalence of ticks infected with *Francisella tularensis* in natural foci of tularemia in western Slovakia. *European Journal of Epidemiology* 11:469–474.

Gyuranecz M (2014). Bacteria: *Francisella tularensis*. *Encyclopedia of Food Safety*, 442-445.

Häselbarth K, Tenter AM, Brade V, Krieger G, Hunfeld KP (2007). First case of human babesiosis in Germany: clinical presentation and molecular characterisation of the pathogen. *International Journal of Medical Microbiology* 97:197–204.

Helvacı S; Gedikoglu S; Akalin H; Oral HB (2000). Tularemia in Bursa, Turkey: 205 cases in ten years. *European Journal of Epidemiology* 16: 271-276.

Herwaldt BL; Cacciò S; Gherlinzoni F; Aspöck H; Slemenda SB; Piccaluga P; Martinelli G; Edelhofer R; Hollenstein U; Poletti G; Pampiglione S; Loschenberger K; Tura S; Pieniazek N (2003). Molecular characterization of a non-*Babesia divergens* organism causing zoonotic babesiosis in Europe. *Emerging Infectious Diseases* 9: 942-948.

Holding M; Dowall SD; Medlock JM; Carter DP; Pullan ST; Lewis J; Vipond R; Rocchi MS; Baylis M; Hewson R (2020). Tick-Borne Encephalitis virus, United Kingdom. *Emerging Infectious Diseases* 26(1): 90-96.

Hong S; Kim S; Song BG; Roh JY; Cho CR; Kim CN; Um T; Kwak YG; Cho S; Lee S (2019). Detection and characterization of an emerging type of *Babesia* sp. Similar to *Babesia motasi* for the first case of human babesiosis and ticks in Korea. *Emerging Microbes and Infections* 9: 869-877.

Hoogstraal H (1979). The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa. *Journal of Medical Entomology* 15(4): 307-417.

Hoogstraal H; Aeschlimann A (1982). Tick-host specificity. *Bulletin de la Société Entomologique Suisse*, 55: 5-32.

Hopla CE (1974). The ecology of tularemia. *Advances in Veterinary Science and Comparative Medicine* 18: 25-53.

Hovius JWR; De Wever B; Sohne M; Brouwer MC; Coumou J; Wagemakers A; Oei A; Knol H; Narasimhan CJ; Hodiament S; Jahfari ST; Pals HM; Hurlings E; Fikrig H; Sprong MHJ; Van Oers A (2013). A case of meningoencephalitis by the relapsing fever spirochaete *Borrelia miyamotoi* in Europe. *The Lancet* 382: 658.

Izzo M; Poe I; Horadagoda N; de Vos A; House J (2010). Haemolytic anaemia in cattle in NSW associated with *Theileria* infections. *Australian Veterinary Journal* 88: 45-51.

Jamali, 2019 - <https://www.thenews.com.pk/print/433254-75-year-old-man-becomes-year-s-second-congo-fever-casualty>

Jay R; Armstrong PA (2020). Clinical characteristics of Rocky Mountain spotted fever in the United States: a literature review. *Journal of Vector Borne Diseases* 57(2): 114-120.

Jongejan F; Uilenberg G (2004). The global importance of ticks. *Parasitology* 129(1): 3-14.

Jurkovic D; Mihaljevic Z; Duvnjak S; Silaghi C; Beck R (2020). First reports of indigenous lethal infection with *Anaplasma marginale*, *Anaplasma bovis* and *Theileria orientalis* in Croatian cattle. *Tick and Tick-Borne Diseases* 11(5): 101469.

Kaiser R; Archelos-Garcia JJ; Jilg W; Rauer S; Sturzenegger M (2017). Tick-borne Encephalitis (TBE). *Neurology International Open* 1: 48-55.

Kamau J; de Vos AJ; Playford M; Salim B; Kinyanjui P; Sugimoto C (2011). Emergence of new types of *Theileria orientalis* in Australian cattle and possible cause of theileriosis outbreaks. *Parasites & Vectors* 4(22).

Kemenesi G; Bányai K (2018). Tick-borne Flaviviruses, with focus on Powassan Virus. *Clinical Microbiology Reviews* 32(1):

Kiewra D; Stanczak J; Richter M (2014). *Ixodes ricinus* ticks (Acari, Ixodidae) as a vector of *Borrelia burgdorferi sensu lato* and *Borrelia miyamotoi* in Lower Silesia, Poland – preliminary study. *Ticks and Tick Borne Diseases* 5(6): 892-897.

Koedel U; Fingerle V; Pfister HW (2015). Lyme neuroborreliosis-epidemiology, diagnosis and management. *Nature Reviews Neurology*, 11: 446-456.

Krbková L; Capococá I; Homola L; Lindusková; Salat J; Ruzek D (2021). Tick-Borne Encephalitis in a 8.5-month-old boy suspected of febrile seizures. *Microorganisms*, 9: 1425.

Kubiak K; Szczotko M; Dmitryjuk M (2021). *Borrelia miyamotoi* – An emerging human tick-borne pathogen in Europe. *Microorganisms* 9: 154.

Kugeler KJ; Schwartz AM; Delorey MJ; Mead PS; Hincley AF (2021). Estimating the frequency of Lyme Disease diagnoses, United States, 2010-2018. *Emerging Infectious Diseases* 27: 616-619.

Kumar, 2019 - <https://www.thehindu.com/news/national/karnataka/kfd-virus-found-in-two-samples-in-hassan-dist/article26454021.ece>

Lablebicioglu H; Ozaras R; Fletcher TE; Beeching NJ (2016). Crimean-Congo haemorrhagic fever in travellers: A systematic review. *Travel Medicine and Infectious Disease* 14: 73-80.

Labruna MB (2009). Ecology of Rickettsia in South America. *Annals of the New York Academy of Science* 1166: 156–166.

Labruna MB; Santos FC; Ogrzewalska M; Nascimento EMM; Colombo S; Marcilli A; Angerami RN (2017). Genetic identification of rickettsial isolates from fatal cases of Brazilian Spotted Fever and comparison with Rickettsia rickettsia isolates from the American continents. *J Clin Microbiol* 52(10): 3788-3791.

Lane J, Jubb T, Shephard R, Webb-Ware J, Fordyce G (2015) Priority list of endemic diseases for the red meat industries. Project code: B.AHE.0010. Meat and Livestock Australia, Sydney, pp 76–81.

Leonova GN; Isachkova L; Baranov NI; Krugliak SP (1980). Role of Powassan virus in the etiological structure of tick-borne encephalitis in the Primorsky Krai. *Vopr Virusol* 1980(2): 173-176.

Levin ML; Ford SL; Hartzer K; Krapiunaya L; Stanley H; Snellgrove AN (2019). Minimal duration of tick attachment sufficient for transmission of infectious Rickettsia rickettsia (Rickettsiales: Rickettsiaceae) by its primary vector Dermacentor variabilis (Acari: Ixodidae): Duration of Rickettsial reactivation in the vector revisited. *Journal of Medical Entomology* 57(2): 585-594.

Licková M; Havlíková SF; Slávková M; Slovák M; Drexler JF; Klempa B (2020). Dermacentor reticulatus is a vector of tick-borne encephalitis virus. *Ticks and Tick-borne Diseases* 11: 101414.

Lin TL; Ou S; Maeda K; Shimoda H; Chan JP; Tu W; Hsu W; Chou C (2020). The first discovery of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome virus in Taiwan. *Emerging Microbes and Infections* 9(1): 148-151.

Liu D (2015). Rickettsia. In: *Molecular Medical Microbiology* 2 nd edition, v.3, cap. 111, p. 2043-2056.

Machado-Ferreira E; Piesman J; Zeidner NS; Soares CAG (2009). Francisella-like endosymbiont DNA and Francisella tularensis virulence – related genes in Brazilian ticks (Acari: Ixodidae). *Journal of Medical Entomology* 46(2): 369-374.

Mansbridge CT; Osborne J; Holding M; Dryden M; Aram M; Brown K; Sutton J (2022). Autochthonous tick-borne encephalitis in the United Kingdom: a second probable human case and local eco-ecoepidemiological findings. *Ticks and Tick-borne Diseases* 13(1): 101853.

Martins TF; Barbieri ARM; Costa FB; Terrasini FA; Camargo LMA; Peterka CRL; Pacheco RC; Dias RA; Nunes PH; Marcili A; Scofield A; Campos AK; Horta MC; Guilloux AGA; Benatti HR; Ramirez DG; Barros-Battesti DM; Labruna MB (2016). Geographical distribution of Amblyomma cajennense (sensu lato) ticks (Parasitiformes: Ixodidae) in Brazil, with description of the nymph of A. cajennense (sensu stricto). *Parasites and Vectors* 9: 2-14.

McDonald E; George D; Rekant S; Curren E; DeBess E; Hedberg K; Lutz J; Faith J; Kaisner H; Fawcett R; Sherer R; Kanyuch R; Gudmundsson A; Gardner N; Salt M; Kosoy O; Velez J; Staples E; Fischer M; Gould C (2019). Notes from the field: Investigation of Colorado Tick Fever Virus Diseases Cases – Oregon, 2018. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 68(12): 289-290.

Notes from the Field: Investigation of Colorado Tick Fever Virus Disease Cases — Oregon, 2018 | MMWR (cdc.gov)

Mehlhorn H; Schein E (1998). Redescription of *Babesia equi* Laveran, 1901 as *Theileria equi*. *Parasitology Research* 84: 467-475.

Mehravaran A; Moradi M; Telmadarai Z; Mostafavi E; Moradi AR; Khakifirouz S; Shah-Hosseini N; Varaie FSR; Jalali T; Hekmat S; Ghiasi SM; Chinikar S (2013). Molecular detection of Crimean-Congo haemorrhagic fever (CCHF) virus in ticks from southeastern Iran. *Tick and Tick-borne Diseases* 4: 35-38.

Molloy PJ, Telford SR 3rd, Chowdri HR, Lepore TJ, Gugliotta JL, Weeks KE, Hewins ME, Goethert HK, Berardi VP (2015). *Borrelia miyamotoi* Disease in the Northeastern United States: A Case Series. *Annals of Intern Medicine* 21: 163(2): 91-8.

Morner T (1992). The ecology of tularemia. *Revue scientifique et technique Office international des epizooties* 11: 1123-1130.

Nasirian H (2020). New aspects about Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) cases and associated fatality trends: a global systematic review and meta-analysis. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases* 69: 101429.

Nava S; Beati L; Labruna MB; Caceres AG; Mangold AJ; Guglielme AA (2014). Reassessment of the taxonomic status of *Amblyomma cajennense* with the description of three new species, *Amblyomma tonelliae* n. sp., *Amblyomma interandinum* n. sp. and *Amblyomma patinoi* n. sp., and reinstatement of *Amblyomma mixtum*, and *Amblyomma sculptum* (Ixodida: Ixodidae). *Ticks and Tick Borne Disease* 5: 252-276.

Negredo A; Calle-Prieto F; Palencia-Herrejón E; Rillo M; Astray J; Sanchez P; Lopez E; Menárguez J; Fernandez Cruz A; Sánchez-Artola B; Keough-Delgado E; Arellano E; Lasala F; Milla J; Fraile J; Ordoñas M; Gándara A; Perez L; Diaz-Diaz D; Arribas José. (2017). Autochthonous Crimean–Congo Hemorrhagic Fever in Spain. *New England Journal of Medicine*. 377. 154-161. 10.1056/NEJMoa1615162.

Nicholson WL; Paddock CD (2020). Rickettsial diseases (including Spotted Fever & Typhus Fever Rickettsioses, Scrub Typhus, Anaplasmosis, and Ehrlichioses). Em: *Yellow Book – Travelers' Health CDC*, Chapter 4.

Njeru J; Tomaso H; Mertens K; Henning K; Wareth G; Heller R; Kariuki S; Fèvre EM; Neubauer H; Pletz MW (2017). Serological evidence of *Francisella tularensis* in febrile patients seeking treatment at remote hospitals, northeastern Kenya, 2014–2015. *New Microbes and New Infections* 19, 62–66.

Oakes VJ; Yabsley MJ; Schwartz D; LeRoith T; Bissett C; Broaddus C; Schlater JL; Todd SM; Boes KM; Brookhart M; Lahmers KK (2019). *Theileria orientalis* Ikeda genotype in cattle, Virginia, USA. *Emerging Infectious Diseases* 25(9): 1653-1659.

Ohara Y; Sato T; Fujita H; Ueno T; Homma M (1991). Clinical manifestations of tularemia in Japan – analysis of 1355 cases observed between 1924 and 1987. *Infection* 19: 14-17.

OIE 2019 – http://www.oie.int/wahis_2/public/wahid.php/Reviewreport/Review?page_refer=MapFullEventReport&reportid=29783

IOL 2019 - <https://www.iol.co.za/news/south-africa/northern-cape/kimberley-man-with-congo-fever-in-isolation-unit-20130770>

- Oliveira AR; Pinheiro GRG; Souza TD; Flecher MC; Santos RL (2019). Abortion in association with transplacental *Theileria equi* infection in a mare from the state of Espírito Santo, southeast Brazil: case report. *Arquivos Brasileiros de Medicina Veterinária e Zootecnia* 71(2): 369-373.
- Openshaw JJ; Swerdlow DL; Krebs JW; Holman RC; Mandel E; Harvey A; Haberling D; Massung RF; McQuiston JH (2010). Rocky mountain spotted fever in the United States, 2000-2007: interpreting contemporary increases in incidence. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 83: 174-182.
- Parola P; Paddock CD; Socolovschi C; Labruna MB; Mediannikov O; Kernif T; Abdad MY; Stenos J; Bitam I; Fournier PE; Raoult D (2013). Update on tick-borne Rickettsioses around the World: a geographic approach. *Clinical Microbiology Review* 26(4): 657-702.
- Parola P; Raoult D (2001). Ticks and tickborne bacterial diseases in humans: an emerging infectious threat. *Clinical Infectious Diseases* 32: 897-928.
- Pattnaik P. (2006). Kyasunur forest disease: an epidemiological view in India. *Reviews in Medical Virology* 16: 151-165.
- Paulsen KM; Stuen S; das Neves CG; Suhel F; Gurung D; Soleng A; Stiasny K; Vikse R; Andreassen AK; Granquist EG (2019). Tick-borne encephalitis virus in cows and unpasteurized cow milk from Norway. *Zoonoses and Public Health* 66: 216-222.
- Pearson AP (1998) *Tularemia. Zoonoses: biology, clinical practice, and public health control.* UK, Oxford University Press
- Perera PK, Gasser RB, Firestone SM, Anderson GA, Malmo J, Davis G, Beggs DS, Jabbar A (2014) Oriental theileriosis in dairy cows causes a significant milk production loss. *Parasites & Vectors* 7:467
- Platonov AE; Karan LS; Kolyasnikova NM; Makneva NA; Toporkova MG; Maleev VV; Fish D; Krause PJ (2011). Humans infected with relapsing fever spirochete *Borrelia miyamotoi*, Russia. *Emerging Infectious Diseases* 17(10): 1816-1823.
- Plourde PJ, Embree J, Friesen F, Lindsay G, Williams T (1992). Glandular tularemia with typhoidal features in a Manitoba child. *Canadian Medical Association Journal* 146: 1953-1955.
- Pun SB; Agrawal S; Jha S; Bhandari LN; Chalise BS; Mishra A; Shah R (2018). First report of Lyme disease in Nepal. *JMM Case Reports* 5: 1-2.
- Rainey T; Occi JL; Robbins RG; Egizi A (2018). Discovery of *Haemaphysalis longicornis* (Ixodida: Ixodidae) parasitizing a sheep in New Jersey, United States. *Journal of Medical Entomology*, 55(3): 757-759.
- Raoult D; Edouard, S. *Rickettsia: Spotted fever group-RMSF, R. conori, R. africae, R. akari.* Infectious Diseases. Disponível em: <https://www.infectiousdiseaseadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/infectious-diseases/rickettsia-spotted-fever-group-rmsf-r-conori-r-africae-rakari/>, 2017
- Raoult D; Fournier PE; Abboud P; Caron F (2002). First documented human *Rickettsia aeschlimannii* infection. *Emerging Infectious Diseases* 8: 748-749.
- Rehman K; Bettani MAK; Veletzky L; Afridi S; Ramharther M (2018). Outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever with atypical clinical presentation in the Karak district of Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan. *Infectious Diseases of Poverty*, 7(1): 116

Riccardi N; Antonello RM; Luzzati R; Zajkowska J; Di Bella S; Giacobbe DR (2019). Tick-borne encephalitis in Europe: a brief update on epidemiology, diagnosis, prevention and treatment. *European Journal of Internal Medicine* 62: 1-6

Riek R (1982). Epidemiology and transmission of *Theileria* spp. of cattle in Australia *Australian Veterinary Journal* 59: 89–92

Rijks JM; Tulem AD; Notermans DW; Reubsaet FAG; de Vries MC, Koene MGJ; Swaan CM; Maas M (2022). Tularemia transmission to humans, the Netherlands, 2011-2021.

Robich RM; Cosenza DS; Elias SP; Henderson EF; Lubelczyk CB; Welch M; Smith RP (2019). Prevalence and genetic characterization of deer tick virus (Powassan virus, lineage II) in *Ixodes scapularis* ticks collected in Maine. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 101(2): 467-471.

Rohani M; Mohsenpour B; Ghasemi A; Esmaeili S; Karimi M; Neubauer H; Tomaso H; Mostafavi E (2018). A case report of human tularemia from Iran. *Iranian Journal of Microbiology*, 10(4):250-253.

Sabatini GS; Pinter A; Nieri-Bastos FA; Marcili A; Labruna MB (2010). Survey of ticks (Acari: Ixodidae) and their *Rickettsia* in an Atlantic rain forest reserve in the State of Sao Paulo, Brazil. *Journal of Medical Entomology* 47: 913-916.

Saksida A; Duh D; Lotric-Furlan S; Strle F; Petrovec M; Avsic-Zupanc T (2005). The importance of tick-borne encephalitis virus RNA detection for early differential diagnosis of tick-borne encephalitis. *Journal of Clinical Virology* 33(4): 331-335.

Salehi-Vaziri M; Salmanzadeh S; Baniyasadi V; Jalali T; Mohammadi T; Azad-Manjiri S; Jamshidi Y; Khakifirooz S; Fazlalipour M (2017). An outbreak of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in the South West of Iran. *Jundishapur Journal of Microbiology*

Schoen RT (2020). Lyme disease: diagnosis and treatment. *Current Opinion in Rheumatology* 32(3): 247-254.

Scott JD (2017). First record of locally acquired human babesiosis in Canada caused by *Babesia duncani*: a case report *SAGE Open Medical Case Reports* 5: 1-4.

Scott J; Scott C (2018). Human Babesiosis Caused by *Babesia duncani* Has Widespread Distribution across Canada. *Healthcare*, 6(2), 49. doi:10.3390/healthcare6020049

Shah SZ; Jabbar B; Ahmed N; Rehman A; Nasir H; Nadeem S; Jabbar I; Rahman Z; Azam S (2018). Epidemiology, pathogenesis, and control of a tick-borne disease – Kyasunur Forest Disease: current status and future directions.

Shahid MF; Yaqub T; Ali M; Ul-Rahman A; Bentee DA (2021). Prevalence and phylogenetic analysis of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in ticks collected from Punjab province of Pakistan. *Acta Tropica* 218: 105892.

Sharifinia N; Rafinejad J; Hanafi BAA; Chinikar S; Piazak N; Baniarfalani M; Biglarian A; Sharifinia F (2015). Hard ticks (Ixodidae) and Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in South West of Iran. *Acta Medica Iranica* 53(3): 177-181.

Sivakumar T; Hayashida K; Sugimoto C; Yokoyama N (2014). Evolution and genetic diversity of *Theileria*. *Infection, Genetics and Evolution* 27: 250-263.

Skrabalo Z; Deanovic Z (1957). Piroplasmosis in man; report of a case. *Documenta de Medicina Geografica et Tropica* 9: 11-16.

Stafford III KC, Tick Management Handbook: An Integrated Guide for Homeowners, Pest Control Operators, and Public Health Officials for the Prevention of Tick-Associated Disease, The Connecticut Agricultural Experimental Station, New Haven, Conn, USA, 2007.

Stanek G; Reiter M (2011). The expanding Lyme *Borrelia* complex-clinical significance of genomic species? *Clinical Microbiology and Infections* 17: 487-493.

Stanley HM; Lord SL; Snellgrove AN; Hartzer K; Smith EB; Krapipunaya I; Levin ML (2020). The ability of the invasive Asian longhorned tick *Haemaphysalis longicornis* (Acari: Ixodidae) to acquire and transmit *Rickettsia rickettsia* (Rickettsiales: Rickettsiaceae), the agent of Rocky Mountain Spotted Fever, under laboratory conditions. *Journal of Medical Entomology* 57(5): 1635-1639.

Steere AC; Malawista SE; Snyderman DR; Shope RE; Andiman WA; Ross MR; Steele FM (1977). An epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis and Rheumatism* 20(1): 7-17.

Stewart N (1987). *Haemaphysalis humerosa*, not *H. longicornis* is the vector of *Theileria buffeli* in Australia. *Australian Veterinary Journal* 64:280-282.

Sun Y; Li SG; Jiang JF; Wang X; Zhang Y; Wang H; Cao WC (2014). *Babesia venatorum* Infection in Child, China. *Emerging Infectious Diseases* 20(5): 896-7.

Switzerland Federal Office of Public Health (FOPH), 2021 - Maladies infectieuses à déclaration obligatoire – Nombre de cas hebdomadaires (admin.ch)

TAHC, 2019 - http://www.tahc.texas.gov/news/brochures/TAHCBrochure_EIA.pdf

Telmadarray Z; Chinikar S; Vatandoost H; Faghihi F; Hosseini-Chegeni A (2015). Vectors of Crimean Congo Hemorrhagic Fever Virus in Iran. *Journal of Arthropod-Borne Diseases* 9(2): 137-147.

Tinoco-Gracia L; Lomeli MR; Hori-Oshima S; Stephenson N; Foley J (2018). Molecular confirmation of Rocky Mountain Spotted Fever Epidemic Agent in Mexicali, Mexico. *Emerging Infectious Diseases*, 24(9): 1723-1725.

Tirosh-Levy S; Gottlieb Y; Fry LM; Knowles DP; Steinman A (2020). Twenty years of equine piroplasmosis research: global distribution, molecular diagnosis, and phylogeny. *Pathogens* 9(11): 926.

Tosoni, A.; Mirikello, A.; Ciervo, A.; Mancini, F.; Rezza, G.; Damiano, F.; Cauda, R.; Gasbarrini, A.; Addolorato, G (2016). Human *Rickettsia aeschlimannii* infection: first case with acute hepatitis and review of the literature. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 20: 2630-2633.

Travassos, J.; Vallejo, A (1942). Possibilidade de *Amblyomma cajennense* se infectar em *Hydrochaeris capybara* experimentalmente inoculada com vírus da Febre Maculosa. *Memórias Instituto Butantan*, Tomo XV: 87-90.

Tuomi J (1967). Experimental studies on bovine tick-borne fever. 1. Clinical and haematological data, some properties of the causative agent, and homologous immunity. *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinava* 70: 429-445.

Vannier E, Krause PJ (2012). Human babesiosis. *New England Journal of Medicine* 366:2397–2407.

Vannier E; Gewurz BE; Krause PJ (2014). Human babesiosis. *Infectious Disease Clinics of North America* 22(3): 469.

Vannier E; Krause PJ (2009). Update on babesiosis. *Interdisciplinary perspectives on infectious diseases* 2009: 984568.

Varma MGR; Webb HE; Pavri KM (1960). Studies on the transmission of Kyasunur Forest disease virus by *Haemaphysalis spinigera* Newman. *Transboundary Tropical Medical Hygiene* 54: 509-516

Vereta LA; Skorobrekha VZ; Nikolaeva SP; Aleksandrov VI; Tolstonogova VI; Zakharycheva TA; Red'ko AP; Lev MI; Savel'eva NA (1991). The transmission of the tick-borne encephalitis virus via cow's milk. *Meditsinskaya Parazitologiya I Parazitarnye Bolezni* 3: 56-56.

Wagemakers A; Staaijk PJ; Sprong H; Hovius JWR (2015). *Borrelia miyamotoi*, a Hard tick-borne zoonotic pathogen. *PLoS One* 11(1)

Walker DH; Dumler JS (1996). Emergence of the Erlichioses as human health problems. *Emerging Infectious Diseases* 2(1): 18-29.

Watts JG; Playford MC; Hickey KL (2016). *Theileria orientalis*: a review. *New Zealand Veterinary Journal* 64(1):1-7

Whipp MJ; Davis JM; Lum G; de Boer J; Zhou Y; Bearden SW; Petersen JM; Chu MC; Hogg G (2003). Characterization of a novicida-like subspecies of *Francisella tularensis* isolated in Australia. *Journal of Medical Microbiology* 52(Pt 9), 839–842.

Whitehouse CA (2004). Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Research* 64: 145-160.

WHO (2017). Crimean-Congo Hemorrhagic fever reported in Afghanistan, 2017. *Weekly Epidemiological Monitor*, 10(51): 17. [Epi_Monitor_2017_10_51.pdf \(who.int\)](#)

Wise LN; Kappmeyer LS; Mealey RH; Knowles DP (2013). Review of equine piroplasmiasis. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 27(6): 1334-1346.

Woldehiwet Z (2006). *Anaplasma phagocytophilum* in ruminants in Europe. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1078(1).

Xu B; Liu L; Huang X; Ma H; Zhang Y; Du Y; Wang P; Tang X; Wang H; Kang K; Zhang S; Zhao G; Wu W; Yang Y; Chen H; Mu F; Chen W (2011). Metagenomic analysis of Fever, Thrombocytopenia and Leukopenia Syndrome (FTLS) in Henan province, China: Discovery of a New Bunyavirus. *PLoS Pathogens* 7(11): e1002369.

Yang J; Liu Z; Niu Q; Liu J; Han R; Guan G; Li Y; Liu G; Luo J; Yin H (2016). *Anaplasma phagocytophilum* in sheep and goats in central and southeastern China. *Parasites & Vectors* 9: 593.

Yesilbag K; Aydin L; Dincer E; Alpaya G; Girisgin AO; Tuncer P; Ozkul A (2012). Tick survey and detection of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in tick species from a non-endemic area, South Marmara region, Turkey. *Experimental and Applied Acarology* 60: 253-261.

Yoshinari NH; Mantovani E; Nazario BVL; (2010). Doença de Lyme-símile Brasileira ou Síndrome Baggio Yoshinari: Zoonose exótica e emergente transmitida por carrapatos. *Revista Associação Médica Brasileira* 56: 363-369.

Yu Q; Matkovic E; Reagan-Steiner S; Denison AM; Osborn R; Salamat SM (2020). A fatal case of Powassan Virus Encephalitis. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 79(11): 1239-1243.

Yu XJ; Liang MF; Zhng SY; Liu Y; Li JD; Sun YL; Zhang L; Zhang QF; Popov VL; Li C; Qu J; Li Q; Zhang YP; Hai R; Wu W; Wang Q; Zhan FX; Wang XJ; Kan B; Wang SW; Wan KL; Jing HQ; Lu JX; Yin WW; Zhou H; Guan XH; Liu JF; Bi ZQ; Liu GH; Ren J; Wang H; Zhao Z; Song JD; He JR; Wan T; Zhang JS; Fu XP; Sun LN; Dong XP; Feng ZJ; Yang WZ; Hong T; Zhang Y; Walker DH; Wang Y; Li DX (2011). Fever with thrombocytopenia associated with a novel Bunyavirus in China. *The New England Journal of Medicine*, 364: 1523-1532.

Zavizion B; Pereira M; de Melo JM; Serebryaniak D; Mather TN; Chapman J; Miller NJ; Alford B; Bzik DJ; Purmal (2004). A "Inactivation of protozoan parasites in red blood cells using INACTINE PEN110 chemistry," *Transfusion* 44(5): 731–738.

Zeller HG; Cornet JP; Diop A; Camicas JL (1997). Crimean-Congo hemorrhagic fever in ticks (Acari:Ixodidae) and Ruminants: Field observations of an epizootic in Bandia, Senegal (1989-1992). *Journal of Medical Entomology* 34(5): 511-516.

Zhao L; Li J; Cui X; Jia N; Wei J; Xia L; Wang H; Zhou Y; Wang Q; Liu X; Yin C; Pan Y; Wen H; Wang Q; Xue F; Sun Y; Jiang J; Li S; Cao W (2020) Distribution of *Haemaphysalis longicornis* and associated pathogens: analysis of pooled data from a China field survey and global published data. *The Lancet Planetary Health* 4(8): 320-329.

Zhuang L; Sun Y; Cui ZM; Tang F; Hu JG; Wang LY; Cui N; Yang ZD; Huang D; Zhang X; Liu W; Cao W (2018). Transmission of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus by *Haemaphysalis longicornis* ticks, China. *Emerging Infectious Diseases* 24(5): 868-871.

Zohaib A; Zhang J; Saqib M; Athar MA; Hussain MH; Chen J; Sial AR; Tayyab MH; Batool M; Khan S; Luo Y; Waruhiu C; Taj Z; Hayder Z; Ahmed R; Siddique AB; Yang X; Qureshi MA; Ujjan IU; Lail A; Khan I; Zhang T; Deng F; Shi Z; Shen S; Rahman S (2020). Serologic evidence of Severe Fever with Thrombocytopenia Syndrome Virus and related Viruses in Pakistan. *Emerging Infectious Diseases* 26(7): 1513-1516.

Embrapa

Gado de Corte



MINISTÉRIO DA
AGRICULTURA, PECUÁRIA
E ABASTECIMENTO