



## **Anaplasma marginale: aspectos gerais, diagnóstico e controle<sup>1</sup>**

Keila Dayane do Espírito Santo Pereira<sup>2</sup>; Maria Edilene Martins de Almeida<sup>3</sup>, Késsia Caroline Souza Alves<sup>4</sup>, Juliane Corrêa Glória<sup>5</sup>, Alex Cangussu<sup>6</sup>, Luís André Moraes Mariúba<sup>7</sup>, Paulo Afonso Nogueira<sup>8</sup>.

*Submetido 10/01/2018 – Aceito 12/01/2018 – Publicado on-line 04/01/2018*

### **Resumo**

Anaplasmosose é uma doença que acomete animais ruminantes, especificamente bovinos, gerando prejuízos econômicos no Brasil. Dentre os sinais clínicos apresentados, o de maior ênfase é a febre que caracteriza altos picos de parasitemia assim como a anemia que pode levar o animal a óbito. As formas de combate à doença se baseiam em medidas profiláticas, e os produtos comerciais disponíveis no mercado não são eficientes. Os frequentes avanços da ciência podem levar a novos caminhos para o desenvolvimento de uma vacina efetiva contra Anaplasmosose, capaz de induzir a resposta imune protetora. Com base nas terapêuticas atuais, este estudo traz um levantamento de novas propostas e estratégias de vacinas eficazes para resposta imune humoral contra Anaplasmosose utilizando proteínas de superfície (MSPs), vacinas de tecnologia de DNA recombinante (TDR) baseadas em seleção de epítomos de células B.

**Palavras-Chave:** *Anaplasma marginale*, Bovinos, MSPs, vacinas recombinantes.

**Anaplasma marginale: general aspects, diagnosis and control.** Anaplasma marginale: advances in understanding of the protective immune response. Anaplasmosis is a disease that affects ruminant animals, specifically cattle in Brazil generating economic losses. Among the clinical signs presented, the emphasis is fever that characterizes high parasitaemia peaks as well as anemia that can lead the animal to death. Ways to fight the disease through preventive measures and existing commercial products on the market are not effective. Today, advances in research methods may lead to new avenues in the development, protection, control and prevention through effective Anaplasmosis vaccine capable of inducing a protective immune response. Based on current therapies this study provides a survey of new proposals and effective vaccine strategies for humoral immune response against Anaplasmosis using surface proteins (MSPs), DNA Technology Recombinant Vaccine (TDR) vaccines based on selection of B-cell epitopes.

**Palavras-Chaves:** *Anaplasma marginale*, Cattle, MSPs, Recombinant vaccines.

---

<sup>1</sup> Parte da Revisão de Dissertação de Mestrado do primeiro autor em Biotecnologia na Universidade Federal do Amazonas - UFAM, Manaus, AM, Brasil.

<sup>2</sup> Professora da Escola Superior Batista do Amazonas.

<sup>3</sup> Bióloga, Doutoranda em Biologia Celular e Molecular do Instituto Oswaldo Cruz (IOC- ILMD), Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

<sup>4</sup> Biotecnóloga, mestranda na Pós-graduação em Biotecnologia da Universidade Federal do Amazonas - UFAM. Av. General Rodrigo Octavio Jordão Ramos, 1200 - Coroado I, Manaus - AM, 69067-005. E-mail: kessiafenty@gmail.com.

<sup>5</sup> Biotecnóloga, mestranda na Pós-graduação em Biotecnologia da Universidade Federal do Amazonas, Manaus-AM.

<sup>6</sup> Bolsista de Iniciação Científica pelo Instituto Leônidas e Maria Deane – Fiocruz Amazônia

<sup>7</sup> Biotecnologista do Instituto Leônidas e Maria Deane (ILMD), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Manaus-AM.

<sup>8</sup> Pesquisador do Instituto Leônidas e Maria Deane (ILMD), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Manaus-AM.

## 1. Introdução

A doença Anaplasmosse é amplamente conhecida em bovinos e distribuída em regiões de clima tropical e subtropical, diferente de outras espécies de *Anaplasma spp.* patogênicas e não patogênicas que estão presentes em todos os continentes (Kocan et. al., 2003). Cavalcante (2007) apontou fatores que influenciam na situação epidemiológica da *A. marginale*, tais como, condições climáticas marginais para o desenvolvimento do carrapato transmissor e controle intensivo do mesmo e também grau de resistência da raça do rebanho.

A Anaplasmosse, assim como as demais doenças do complexo de Tristeza Bovina Parasitária (TPB), possui maior incidência em animais com deficiência imunológica seja por subnutrição ou por serem recém-nascidos. Gonçalves et al. (2011) explica que o conhecimento da clínica e da epidemiologia da enfermidade em uma região é importante para o diagnóstico e estabelecimento de medidas terapêuticas e profiláticas adequadas evitando assim, a manifestação da doença em surtos e melhor implantação de sistemas de controle e consequentemente aumentando o entendimento da complexa ação do vetor que traz prejuízos a pecuária.

Na década de 1990 a situação epidemiológica da Anaplasmosse no Brasil era classificada como estabilidade enzoótica, havendo poucas áreas que apresentavam condições de instabilidade, fato explicado pelas características climáticas e ecológicas desfavoráveis ao desenvolvimento dos transmissores da doença (SOUZA et al. 2000). Souza et al. (2013), em estudos mais recentes, apontaram que a região do nordeste do Brasil ainda apresenta situação de estabilidade enzoótica para a Anaplasmosse.

Na região Norte, Brito et. al. (2007) apontaram que há alta incidência de *A. marginale* nos rebanhos dos estados de Rondônia e Acre, o que ocorre de forma homogênea, portanto, caracteriza-se como situação de estabilidade enzoótica, explicável pelas condições climáticas favoráveis.

O controle sanitário é fator básico para a comercialização de produtos com origem animal, seja para atender o mercado interno quanto o internacional. A presença de doenças em rebanhos de bovinos pode trazer inúmeros prejuízos à economia, e principalmente aos produtores, tais como: suspensão do direito de comercialização, queda na produção, necessidade de investimento em medicação e tratamento para combate e prevenção, mortalidade de animais, contaminação de outros rebanhos, infertilidade temporária de machos e fêmeas entre outros (GONÇALVES, 2000).

De acordo com Tirlone (2014) o carrapato do gado *Rhipicephalus microplus* causa grandes prejuízos na produção pecuária. Entre as perdas diretas estão perdas econômicas causadas por lesões na carcaça, predispondo o hospedeiro a miíase e abscessos, anemia, rápido emagrecimento e queda na produção de leite e carne. Já as perdas indiretas estão à transmissão do patógeno causador de TPB (Tristeza parasitaria bovina).

No Brasil, Grisi et al. (2002) estimam que as perdas causadas pelos carrapatos e TPB superam 2 bilhões de dólares por ano. As perdas econômicas geradas afetam o grau de competitividade da pecuária brasileira, pois oneram o custo de produção e exigem maior investimento em desenvolvimento tecnológico para combate à doença.

A relevância da pecuária não está restrita ao agronegócio nacional, segundo o Ministério de Agricultura Pecuária e Abastecimento (MAPA) o Brasil é o líder mundial em exportação de carne bovina desde 2008, sendo que 75% da produção nacional estão voltadas para atender o mercado interno. Até 2020, o MAPA estima um crescimento de 44,5% do mercado mundial de consumo de carnes, visando manter sua condição de principal exportador, o governo brasileiro atualizou em 2009 a legislação referente aos requisitos sanitários para controle da produção animal destinada à exportação. Este artigo abordará características gerais e ciclo de vida da Anaplasmosse, assim como métodos de diagnóstico e prevenção.

## 2. METODOLOGIA

Esta revisão foi realizada por meio de busca de publicações de pesquisas sobre Anaplasmose bovina, diagnósticos e vacinas disponíveis em banco de dados eletrônicos, PUBMED e Periódico Capes. O período das publicações foi de 1968 a 2014, cujas palavras-chave foram: *Anaplasma marginale*, Cattle, MSPs, Recombinant vaccines.

## 3. Anaplasmose Bovina

*Anaplasma marginale* é uma bactéria intra-eritrócitária obrigatória gram negativa da ordem das Rickettsíases pertencente à família das Anaplasmataceae causadora da Anaplasmose bovina (DUMLER et al. 2001).

A doença foi descrita primeiramente por Sir Arnold Theiler em 1910 (SOUZA et al. 2001; MARANA e VIDOTTO, 2001; ARAÚJO et al. 2003) reconhecendo os “pontos marginais” encontrados nos eritrócitos de animais doente no momento da invasão.

O parasita alimenta-se de sangue do hospedeiro, secreções sebáceas e substratos de tecidos na superfície da pele do animal causando injúrias na carcaça, animais que conseguem se recuperar da doença normalmente permanecem infectados sendo apenas reservatórios do vetor (KESSLER, 2001). Outras formas de transmissão que não sejam pelo carrapato são descritas por Kessler, 2001; Grau, 2013.

Em ruminantes, o período de incubação da infecção pode variar de 07 a 60 dias, tendo em média 28 dias dependendo do número de organismos patogênicos que veiculam na corrente sanguínea do animal (KOCAN et al. 2003). O principal vetor e agente transmissor da doença é o carrapato *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* um ectoparasita ixodídeos hematófago e monóxeno (MASSARD et al.2004; MATHIAS, 2013), Figura 1. A Rickettsia desenvolve e reproduz, (KOCAN et al.2010; GRAU et al. 2013: (HAJDUŠEK et al. 2013). Atualmente, o gênero *Anaplasma* é composto por seis espécies: *A. centrale*, *A. bovis*, *A. ovis*, *A. platys* e *A.*

*phagocytophilum*, este último, infecta seres humanos e animais domésticos e selvagens, no Brasil a mais patogênica em bovinos é a *A. marginale* (DE LA FUENTE et. al. 2010; TATE et al. 2013). *A. marginale* é veiculada durante o repasto sanguíneo ao hospedeiro. Anatomicamente, os órgãos mais ativos desenvolvidos do vetor os ovários e os intestinos.



**Figura 1** - (A) Carrapato da família Ixodidae mostrando a forma tegumentar rígida da fêmea parcialmente ingurgitada. (B) fêmea da família Argasidae. Fonte: Osvaldo Pires, 2014.

A doença acomete os eritrócitos dos bovinos onde os corpúsculos iniciais se multiplicam por divisão binária, assim, células parasitadas são retiradas da corrente sanguínea pelo sistema fagocitário mononuclear resultando em anemia branda à severa e icterícia (RICHEY, 1981; KOCAN et al. 2003).

## 4. Detecção clínica e patológica

### 4.1 Diagnóstico clínico patológico

O diagnóstico de Anaplasmose pode ser avaliado de acordo com a incidência, prevalência e soroprevalência em determinada região. Na sintomatologia a febre é caracterizada como um dos sinais mais graves da doença podendo atingir 40°C ou superior, fase que ocorre no pico da infecção podendo o animal vir a óbito (KOCAN et al. 2010).

Outros sintomas são a anemia hemolítica, dispneia, anorexia, perda de peso, micção frequente, palidez da pele e das membranas e mucosas, aumento na taxa de respiração também são de alta relevância para o diagnóstico clínico. O volume globular cresce à medida que aumenta a parasitemia, normalmente esses sinais são bem evidentes nos animais tornando-os letárgicos e fracos e nos casos crônicos (KOCAN et al. 2010).

Em alta parasitemia animal torna-se inapetente, hipoglicêmico e desidratado, o líquido extracelular aumenta e conseqüentemente leva a hipovolemia e insuficiência renal além da diminuição da excreção de H<sup>+</sup> (GARRY, 1994).

Em casos clínicos é necessário um diagnóstico com exames laboratoriais como esfregaço de sangue corados (técnica pouco sensível para baixos níveis de parasitemia) e procedimentos sorológicos e moleculares (KOCAN et al. 2010).

Para o diagnóstico anatomopatológico são necessárias necropsias do baço e fígado onde são verificadas as lesões que demonstrem regiões anêmicas e ictericas, linfonodos intumescidos, bile densa e grumosa, vesícula biliar distendida ou congestão cerebral. O baço desempenha um importante papel no desenvolvimento e manutenção da imunidade retirando os eritrócitos da circulação o que justifica sua necropsia para análise do grau de anemia (VIDOTTO et al. 1994).

Animais cronicamente infectados apresentam difícil diagnóstico direto, assim, é necessário uso de técnicas mais acuradas, métodos de diagnósticos que apresentem altos níveis de sensibilidade e especificidade utilizando técnicas laboratoriais (KOCAN et al. 2010, AUBRY e GEALE, 2011).

## 4.2 Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial pode ser direto ou indireto, a escolha do qual método usar é baseado na necessidade da pesquisa de acordo com a facilidade na obtenção dos reagentes, infraestrutura e capacidade técnica do laboratório e da especificidade e sensibilidade do método utilizado.

### 4.2.1 Diagnóstico direto

São usadas técnicas como esfregaço sanguíneo (corados pelo Método de Giemsa) é a mais utilizada nos casos de parasitemia aguda, e testes sorológicos são mais eficientes para casos crônicos de acordo com Vidotto e Marana (1999). Técnicas como sondas de DNA e PCR (Reação em cadeia da Polimerase) são utilizadas para detecção

de antígenos devido à alta sensibilidade e especificidade e em baixa parasitemia.

### 4.2.2 Diagnóstico indireto

Estudos pioneiros (KLAUS e JONES, 1968) afirmam que o diagnóstico indireto se aplica a estudos com anticorpos e levantamentos epidemiológicos, ajudando a analisar o estado dos animais portadores e conseqüentemente o melhor controle da *Rickettsia*. Alguns testes são considerados os mais utilizados dentre eles podemos destacar: aglutinação, ensaio imunoenzimático (ELISA), Imunofluorescência Indireta, e cELISA (Ensaio imunoenzimático por competição). Este tipo de diagnóstico é empregado para pesquisas com anticorpos anti *A. marginale* detectando o grau de proteção do rebanho ajudando no controle de enfermidade.

## 5. Controle e Tratamento

Desde que a doença foi descoberta, formas variáveis de combate são exigidas de acordo com a região geográfica em que a doença se manifesta. O controle de artrópodes com aplicação de carrapaticidas, vacinação e aplicação de antibióticos apresentam resultados razoáveis (KOCAN, 2010).

A quimioprofilaxia consiste na aplicação de antibióticos como as tetraciclina e oxitetraciclina, na identificação da doença recomenda-se um diagnóstico principalmente do agente etiológico utilizando o exame do esfregaço sanguíneo. Medicamentos antibacterianos podem ser administrados em animais aos 30 dias de idade com 2 a 4 aplicações de tetraciclina em intervalos de 21 dias (GONÇALVES, 2000).

Para Kocan et al. (2000) o uso de antibióticos como tetraciclina é amenizador da doença combatendo os sintomas causados pela *Rickettsia*, porém não age imunizando o animal evitando novas infecções. Comumente, o uso de antibióticos de forma exagerada gera riscos de resistência de estirpes de micro-organismos.

O uso de dipropionato de imidocarbo é empregado quando não se consegue identificar o nível da doença, quando os



sinais clínicos não são evidentes e o agente transmissor também não é identificado, em tais situações a transmissão pode ocorrer através de protozoário, que causa Babesiose, ou pela *Rickettsia* que causa Anaplasmose (MAPA, 2001).

Quando o tratamento é realizado corretamente, antes do aparecimento dos sintomas graves como elevados graus de anemia, há uma considerável recuperação no quadro clínico, conseqüentemente a ineficácia do tratamento nessa fase agrava o quadro sintomatológico, sendo necessário medidas extremas como transfusão de sangue caso o animal não venha a óbito (MAPA, 2001).

As vacinas encontradas comercialmente têm sido uma das medidas profiláticas não tão eficazes, mas comumente usada, utilizam organismos vivos e mortos como preparo (KOCAN e al. 2010). Tais vacinas contêm cepas atenuadas da *Rickettsia* (avaliadas como vacinas vivas) contra anaplasmose em bovinos, não imunizam o animal apenas anemizam contra o estágio momentâneo da doença e não impedem que novas infecções sejam obtidas (KOCAN, 2003).

Vacinas veterinárias assumem um papel importante na sociedade visto que desempenham o papel de elevar a saúde animal, bem estar animal e contribuem para a saúde pública além da produção de alimentos considerando que os animais domésticos compõem a principal proteína animal na alimentação humana como é o caso dos bovinos (ROTH, 2011).

Atualmente, as proteínas de membrana externa do patógeno, as MSPs (MSP1 – MSP5), estão ganhando destaque na composição dos imunógenos de proteção como candidatos promissores a vacinas eficazes de combate à doença e imunização ao animal (LOPEZ et al. 2007; ARAUJO et al. 2008).

## **6. Vacina**

Atualmente, não há uma vacina 100% eficaz contra Anaplasmose disponível no mercado, podendo ser encontrado apenas lisados da bactéria os quais possuem baixa eficácia protetora (HAMMAC et al. 2013).

Estudos buscando desenvolver uma vacina baseada em proteínas da bactéria observaram que as proteínas de superfície (MSP) encontradas na membrana externa de *A. marginale* são capazes de induzir resposta imunológica protetora contra desafios homólogos e heterólogos. São importantes na imunização contra a doença, e tem sido caracterizada em estudos com eritrócitos de bovinos infectados pela *Rickettsia* (TEBELE e PALMER, 1991).

Junior et al. (2010) descrevem que as proteínas de superfície nas membranas dos patógenos de *A. marginale* são potenciais candidatos para o desenvolvimento de vacinas alcançando a resposta imune protetora nos hospedeiros.

A importância das proteínas de superfície foi analisada por estudos pioneiros de Palmer e McGuire (1984), que verificavam a neutralização da infectividade da *Rickettsia* por soro contra corpúsculos iniciais (CI), tais corpúsculos em preparações de *A. marginale* apresentaram resposta imune protetora em bovinos contra desafios homólogos e heterólogos em baixas riquettsemias e anemia branda quando comprados com animais não imunizados (PALMER, 1994), dessa forma proteínas de superfície estão altamente envolvidas na indução de resposta imune.

São encontradas em *A. marginale* seis tipos de proteínas de superfície, segundo Araújo et al. (2003), que tem sido o foco dos estudos para o desenvolvimento de vacinas. A MSP 1 (denominada de MPS1a e MSP1b), MSP2, MSP 3, MSP 4 e MSP 5. Entender as particularidades dessas proteínas é de fundamental importância para produção de vacinas recombinantes que auxiliem no combate a doenças como Anaplasmose.

Dentre as MSPs, a que apresenta maior potencial para uso vacinal é a MSP1a (DE LA FUENTE et al. 2001; BOWIE et al. 2002). Epítomos funcionais de MSP1a baseados nos estudos de Santos et al. (2013) foram capazes de induzir respostas imunes humorais protetora em camundongos desafiados com *Anaplasma marginale*.

## **4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**



Pesquisas no campo das vacinas veterinárias têm mostrado um mercado altamente promissor e a busca de alternativas que mantenham a sanidade do rebanho e minimize os prejuízos com enfermidades.

Baseado na problemática existente da patologia causada por ectoparasitas hematófagos, há um grande número de desafios no desenvolvimento de uma vacina efetiva que imunizem o animal contra Anaplasmoses. O uso de novas tecnologias para atingir este objetivo aparenta ser o caminho apropriado a se seguir, visto que métodos antiquados de imunização não se mostram eficazes.

### **Divulgação**

“Este artigo de revisão é inédito. Os autores e revisores não relataram qualquer conflito de interesse durante a sua avaliação. Logo, a revista *Scientia Amazonia* detém os direitos autorais, tem a aprovação e a permissão dos autores para divulgação, desta revisão, por meio eletrônico”.

### **Referências bibliográficas**

ARAÚJO, F. R. et al. IgG and IgG2 antibodies from cattle naturally infected with *Anaplasma marginale* recognize the recombinant vaccine candidate antigens VirB9, VirB10, and elongation factor-Tu. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 103, n. 2, p. 186-190, 2008.

ARAÚJO, F. R. et al. Progresses in immunization against *Anaplasma marginale*. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 23, n. 4, p. 139-148, 2003.

AUBRY, P.; GEALE, D. W. A review of bovine anaplasmosis. **Transboundary and emerging diseases**, v. 58, n. 1, p. 1-30, 2011. doi: 10.1111/j.1865-1682.2010.01173.

BOWIE, M. V. et al. Conservation of major surface protein 1 genes of *Anaplasma marginale* during cyclic transmission between ticks and cattle. **Gene**, v. 282, n. 1, p. 95-102, 2002. doi: 10.1016/S0378-1119(01)00845-9.

BRITO, L. G. et al. *Anaplasma marginale* infection in cattle from south-

western Amazonia. **Pesq. Vet. Bras.** v. 30, n. 3, p. 249-254, 2010. doi: 10.1590/S0100-736X2010000300011.

DE LA FUENTE, J. et al. Differential adhesion of major surface proteins 1a and 1b of the ehrlichial cattle pathogen *Anaplasma marginale* to bovine erythrocytes and tick cells. **International journal for parasitology**, v. 31, n. 2, p. 145-153, 2001.

DE LA FUENTE, J. et al. Functional genomics and evolution of tick *Anaplasma* interactions and vaccine development. **Veterinary parasitology**, v. 167, n. 2, p. 175-186, 2010. doi: 10.1016/j.vetpar.2009.09.019.

DUMLER, J. Stephen et al. Reorganization of genera in the families *Rickettsiaceae* and *Anaplasmataceae* in the order *Rickettsiales*: unification of some species of Ehrlichia with *Anaplasma*, *Cowdria* with *Ehrlichia* and *Ehrlichia* with *Neorickettsia*, descriptions of six new species combinations and designation of *Ehrlichia* equi and HGE agent's subjective synonyms of *Ehrlichia phagocytophila*. **International journal of systematic and evolutionary microbiology**, v. 51, n. 6, p. 2145-2165, 2001.

GARRY, F.B. Indigestão em Ruminantes. In: Smith, B.P. **Tratado de Medicina de Grandes Animais**. São Paulo: MIR Assessoria Editorial. 1994. p.750-783.

GONÇALVES, P. M. Epidemiologia e controle da tristeza parasitária bovina na região Sudeste do Brasil. **Ciência Rural**, Santa Maria, v. 30, n. 1, p. 187-194, 2000. doi: 10.1590/S0103-84782000000100030

GONÇALVES, R. C. et al. Tristeza parasitária em bovinos na região de Botucatu - SP: estudo retrospectivo de 1986-2007. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 32, n. 1, p. 307-312, 2011.

GRAU, H. E. G. et al. Transplacental transmission of *Anaplasma marginale* in beef cattle chronically infected in southern Brazil. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, v. 22, n. 2, p. 189-193, 2013.

GRISI, L. et al. Impacto econômico das principais ectoparasitoses em bovinos no Brasil. **Hora Veterinária**, Porto Alegre, v. 21, n. 125, p. 8-10, 2002.



HAJDUŠEK, O. et al. Interaction of the tick immune system with transmitted pathogens. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 3, 2013. doi: 10.3389/fcimb.2013.00026.

HAMMAC, G. K. et al. Protective immunity induced by immunization with a live, cultured *Anaplasma marginale* strain. **Vaccine**, v. 31, n. 35, p. 3617–3622, 2013. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.04.069

KLAUS, G. G. B.; JONES, E. W. The immunoglobulin response in intact and splenectomized calves infected with *Anaplasma marginale*. **The Journal of Immunology**, v. 100, n. 5, p. 991-999, 1968.

KESSLER, Raul. Henrique. Considerações sobre a transmissão de *Anaplasma marginale*. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 21, n. 4, p. 177-179, 2001.

KOCAN, Katherine M. et al. Antigens and alternatives for control of *Anaplasma marginale* infection in cattle. **Clinical microbiology reviews**, v. 16, n. 4, p. 698-712, 2003. doi: 10.1128/CMR.16.4.698-712.2003.

KOCAN, K. M. et al. The natural history of *Anaplasma marginale*. **Veterinary parasitology**, v. 167, n. 2, p. 95-107, 2010. doi: 10.1016/j.vetpar.2009.09.012.

KOCAN, K. M.; BLOUIN, E. F.; BARBET, A. F. Anaplasmosis control: past, present, and future. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 916, n. 1, p. 501-509, 2000.

LOPEZ, J. E. et al. Immunogenicity of *Anaplasma marginale* type IV secretion system proteins in a protective outer membrane vaccine. **Infection and immunity**, v. 75, n. 5, p. 2333-2342, 2007.

MINISTERIO DA AGRICULTURA PECUARIA E ABASTECIMENTO. *Exportação*. Disponível em: <http://www.agricultura.gov.br/animal/exportacao>. Acesso em: 31/07/2014.

MARANA, O.; VIDOTTO, E. R. M. Diagnóstico em anaplasmoze bovina. **Ciência Rural**, v. 31, n. 2, 2001. doi: 10.1590/S0103-84782001000200028

MASSARD, C. L.; FONSECA, A. H. Carrapatos e doenças transmitidas, comuns ao homem e aos animais. **A Hora Veterinária**, v. 135, n. 1, p. 15-23, 2004.

MATHIAS, Maria. **Guia básico de morfologia interna de carrapatos Ixodídeos**. Ed. Unesp. São Paulo, 2013.

PALMER, G. H.; MCGUIRE, T. C. Immune serum against *Anaplasma marginale* initial bodies neutralizes infectivity for cattle. **The Journal of Immunology**, v. 133, n. 2, p. 1010-1015, 1984.

RICHEY, E. J. et al. Bovine anaplasmosis. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 12, n. 11, p. 1661-1668, 1990.

ROTH, J. A. Veterinary vaccines and their importance to animal health and public health. **Procedia in Vaccinology**, v. 5, p. 127-136, 2011. doi: 10.1016/j.provac.2011.10.00.

SANTOS, Paula S. et al. Epitope-Based Vaccines with the *Anaplasma marginale* MSP1a Functional Motif Induce a Balanced Humoral and Cellular Immune Response in Mice. **PloS one**, v. 8, n. 4, p. e60311, 2013. doi: 10.1371/journal.pone.0060311.

SOUZA, F. de A.L. et al. Babesiose e anaplasmoze em bovinos leiteiros no Nordeste do Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 33, n. 9, Sept. 2013.

SOUZA, J. C. P. et al. Prevalence of antibodies against *Anaplasma marginale* (Rickettsiales: Anaplasmataceae) in cattle in the Paraíba mesoregion, Brazil. **Ciência Rural**, v. 31, n. 2, p. 309-314, 2001.

TATE, C. M. et al. *Anaplasma odocoilei* sp. nov. (family Anaplasmataceae) from white-tailed deer (*Odocoileus virginianus*). **Ticks and tick-borne diseases**, v. 4, n. 1, p. 110-119, 2013. doi: 10.1016/j.ttbdis.2012.09.005

TEBELE, N.; MCGUIRE, T. C.; PALMER, G.. Induction of protective immunity by using *Anaplasma marginale* initial body membranes. **Infection and immunity**, v. 59, n. 9, p. 3199-3204, 1991.

THEILER, A. et al. **Further investigations into anaplasmosis of South African**



**cattle.** Pretoria: Government Printer and Stationery Office, 1911.

TIRLANE, L. et al. Proteomic Analysis of Cattle Tick *Rhipicephalus* (Boophilus) *microplus* Saliva: A Comparison between Partially and Fully Engorged Females. **PloS**

**one**, v. 9, n. 4, p. e94831, 2014. doi:10.1371/journal.pone.0094831.

VIDOTTO, M. C. et al. Intermolecular relationships of major surface proteins of *Anaplasma marginale*. **Infection and immunity**, v. 62, n. 7, p. 2940-2946, 1994.