



Borreliose de Lyme*

Lyme borreliosis

Mônica Santos¹
Rodrigo Ribeiro-Rodrigues³

Vidal Haddad Júnior²
Sinésio Talhari⁴

Resumo: As borrelioses constituem um grupo de doenças infecciosas causadas por espiroquetas do gênero *Borrelia*. A borreliose de Lyme, também denominada doença de Lyme, é uma doença infecciosa, não contagiosa, causada por espiroquetas pertencentes ao complexo *Borrelia burgdorferi Sensu Lato* e transmitida, mais frequentemente, por picada de carrapatos do gênero *Ixodes*. A doença apresenta quadro clínico variado, podendo desencadear manifestações cutâneas, articulares, neurológicas e cardíacas.

Palavras-chave: *Borrelia burgdorferi*; Doença de Lyme; Eritema migrans crônico; *Ixodes*

Abstract: Borreliosis is an infectious disease caused by spirochetes of the genus *Borrelia*. Lyme borreliosis, also known as Lyme disease, is a non-contagious infectious disease caused by spirochetes belonging to the complex *Borrelia burgdorferi sensu lato* and more often transmitted by the bite of infected ticks of the genus *Ixodes*. The disease is characterized by a varied clinical profile, which can trigger cutaneous, articular, neurological and cardiac manifestations.

Keywords: *Borrelia burgdorferi*; Erythema chronicum migrans; *Ixodes*; Lyme disease

INTRODUÇÃO

As borrelioses constituem um grupo de doenças infecciosas causadas por espiroquetas do gênero *Borrelia*. As infecções provocadas por espécies patogênicas de *Borrelia* são agrupadas em cinco categorias: a) febre recorrente, causada pela *B. recurrentis*; b) borreliose aviária, ocasionada pela *B. anserina*; c) borreliose bovina, associada à *B. theileri*; d) aborto enzoótico bovino, relacionada à *B. coriaceae*; e) borreliose de Lyme ou doença de Lyme, determinada por diferentes espécies do complexo *B. burgdorferi Sensu Lato*.¹

A borreliose de Lyme (BL), também denominada doença de Lyme (DL), é uma doença infecciosa, não contagiosa, causada por espiroquetas pertencentes ao complexo *Borrelia burgdorferi Sensu Lato* e transmitida por picada de carrapatos do

gênero *Ixodes*. O quadro clínico apresenta amplo espectro, podendo desencadear manifestações cutâneas, articulares, neurológicas e cardíacas.²

HISTÓRICO

Os primeiros relatos de casos de borreliose de Lyme são de Afzelius, em 1910, na Suécia, e Lipschutz, na Áustria, em 1914. Esses autores descreveram os primeiros casos de pacientes com placas eritematosas, únicas ou múltiplas, de crescimento centrífugo, aos quais denominaram eritema crônico migratório (ECM).^{3,4}

A partir dos primeiros relatos, foram identificados novos casos de ECM em vários países europeus, principalmente, da Europa Central. Em 1958, Hollstrom obteve a cura de pacientes

Aprovado pelo Conselho Editorial e aceito para publicação em 04.09.10.

* Trabalho realizado na Fundação de Medicina Tropical do Amazonas – Manaus (AM), Brasil.

Conflito de interesse: Nenhum / *Conflict of interest: None*

Suporte financeiro: Nenhum / *Financial funding: None*

¹ Doutora em doenças infecciosas e parasitárias; dermatologista da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas; professora de Dermatologia da Universidade do Estado do Amazonas - Manaus (AM), Brasil.

² Doutor em Dermatologia; professor assistente da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista - São Paulo (SP), Brasil.

³ Doutorado em Imunoparasitologia, Núcleo de Doenças Infecciosas, Universidade Federal do Espírito Santo - Vitória (ES), Brasil.

⁴ Doutor em Dermatologia, diretor presidente da Fundação de Medicina Tropical do Amazonas - Manaus (AM), Brasil.

portadores de ECM utilizando penicilina procaína, fato que o levou a postular etiologia bacteriana para a enfermidade.⁵

Em 1977, na cidade de Lyme, estado de Connecticut, nos Estados Unidos, foram descritos vários casos de artrite em pacientes jovens com lesões cutâneas idênticas ao ECM. A associação de ECM e artrite foi denominada doença de Lyme, artrite de Lyme ou borreliose de Lyme (BL).⁶

Apesar dos conhecimentos relativos ao quadro clínico e terapêutico da doença, o seu agente etiológico permaneceu desconhecido até 1982, quando Burgdorfer e col. observaram a presença de espiroquetas no intestino de carrapatos da espécie *Ixodes dammini*, as quais foram denominadas *Borrelia burgdorferi* Sensu Lato.⁷ A associação entre *B. burgdorferi* e ECM foi consolidada com a identificação de espiroquetas em biópsias obtidas de lesões cutâneas. Posteriormente, por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR), detectaram-se sequências de DNA de *B. burgdorferi* em amostras de pele, liquor e líquido sinovial de pacientes com borreliose de Lyme, comprovando-se, assim, que o agente etiológico da doença era a mesma espiroqueta encontrada no intestino de *Ixodes*.⁸ Quase que simultaneamente, na Europa, foram identificadas novas espécies pertencentes ao complexo *B. burgdorferi* Sensu Lato, relacionadas com manifestações clínicas da BL.⁹

Em vista da evolução, nem sempre crônica, Detmar e col., em 1989, propuseram que a melhor designação para essa enfermidade seria eritema migratório (EM), não ECM.¹⁰ Atualmente, além dos quadros cutâneos e reumatológicos, está bem estabelecido que infecções por *Borrelia burgdorferi*, sem tratamento adequado, podem evoluir, também, para comprometimentos cardíacos, neurológicos e oftalmológicos.¹¹

EPIDEMIOLOGIA

A BL apresenta distribuição cosmopolita, tendo sido diagnosticada em todos os continentes. Na Europa, é endêmica na Alemanha, na Áustria, na Suécia, na Dinamarca, na Noruega, na Eslovênia, na Polônia e frequentemente observada no Reino Unido, na Espanha, em Portugal, na Suíça, na Croácia, na Itália, na República Tcheca e em outros países.^{12,13,14} No continente americano, é endêmica nos Estados Unidos; há relato de casos no Brasil, no México, no Canadá, no Chile, na Costa Rica, na Colômbia e na Venezuela.^{15,16,17} Nos Estados Unidos, é considerada um problema de saúde pública, ocorrendo, em média, 20.000 casos/ano.¹⁸

No Brasil, os primeiros três casos de EM foram relatados em 1987 por Talhari e col., em pacientes da

região metropolitana de Manaus, estado do Amazonas. Posteriormente, outros 12 novos casos de EM foram diagnosticados, também em Manaus.¹⁹ Após esses relatos, outros casos de EM, com achados histológicos sugestivos e sorologia positiva para *Borrelia sp.*, foram identificados em outras regiões do Brasil.^{20,21,22} Em 1992, foram descritos os primeiros casos de pacientes brasileiros com manifestações articulares associadas à infecção por *B. burgdorferi*.²³ No Brasil, diante da impossibilidade de identificação do agente etiológico, esses casos passaram a ser denominados borreliose-símile (*Borrelia-like*).²⁴

Santos e col., em 2010, avaliaram a soroprevalência da infecção pela *Borrelia sp.* em pacientes com diferentes dermatoses não associadas à borreliose, em Manaus. Dentre os 270 soros examinados pelo ELISA, 19 (7%) apresentaram resultados positivos para a presença de anticorpos específicos para *B. burgdorferi*. Desses 19 casos, amostras de 13 pacientes foram submetidas a teste confirmatório por *Western Blot*, e seis pacientes (46,2%) apresentaram resultados positivos, os quais levaram à confirmação da presença de infecção por *B. burgdorferi* na região amazônica.²⁵

Talhari e col., em 2010, demonstraram, pela primeira vez, a presença de *Borrelia* em pacientes com EM, utilizando a imunoistoquímica com anticorpo policlonal anti-*Borrelia* e visualização pela técnica de microscopia de focagem flutuante, originalmente denominada *focus floating microscopy - FFM*.²⁶

AGENTE ETIOLÓGICO, RESERVATÓRIOS E VETORES

O agente etiológico da BL é a *Borrelia burgdorferi* Sensu Lato. O complexo *Borrelia burgdorferi* Sensu Lato engloba 14 espécies: *Borrelia burgdorferi* Sensu Stricto, *B. garinii*, *B. afzelii*, *B. andersonii*, *B. bissettii*, *B. valaisiana*, *B. lusitaniae*, *B. japonica*, *B. tanukii*, *B. turdae*, *B. sinica*, *B. spielmanii*, *B. californiensis* e *B. carolinensi*.²⁷

Dessas 14 espécies, quatro estão associadas com BL: a) *Borrelia burgdorferi* Sensu Stricto, b) *B. garinii*, c) *B. afzelii* e d) *B. spielmanii*. Nos Estados Unidos, a *B. burgdorferi* Sensu Stricto é a única espécie encontrada. Por outro lado, na Europa, além da *B. burgdorferi* Sensu Stricto, são também encontradas *B. garinii*, *B. afzelii* e *B. spielmanii*, esta última associada, recentemente, a casos de EM na Hungria.^{28,29}

Os principais vetores da *B. burgdorferi* Sensu Stricto são carrapatos do gênero *Ixodes* (*I. dammini*, *I. scapularis* e *I. pacifus*). Entre os transmissores da *B. garinii* encontram-se o *I. ricinus* e o *I. persulcatus*. Na transmissão da *B. afzelii* são importantes o *I. ricinus*, o *I. uriae* e o *I. persulcatus*. Apesar de os principais vetores de *B. burgdorferi* Sensu Stricto serem

carrapatos do gênero *Ixodes*, as espécies *Amblyomma americanum*, *A. cajennense* e *Dermacentor variabilis* também têm sido associadas com a transmissão da *B. burgdorferi*.³⁰ No Brasil, já foi demonstrada a presença de *Borrelia sp.* em carrapatos dos gêneros *Amblyomma* e *Rhipicephalus*, mas, ainda, sem a demonstração da participação desses vetores na transmissão da BL.³¹

Os carrapatos infectam-se durante o repasto sanguíneo em animais portadores da *B. burgdorferi*. Nos Estados Unidos, os principais reservatórios são os cervos de cauda branca e os camundongos. Títulos sorológicos elevados de anticorpos específicos para *B. burgdorferi* já foram encontrados em gado bovino, caprino e em cães, o que sugere que esses animais também possam atuar como reservatórios. No Brasil, os reservatórios ainda não foram identificados, embora já tenham sido detectados anticorpos anti-*B. burgdorferi* em cães, marsupiais, equinos e búfalos, sem, contudo, ter sido elucidada a participação desses animais na transmissão da doença.^{32,33} A duração média do ciclo de vida dos carrapatos varia de um a três anos e seu desenvolvimento inclui quatro estágios evolutivos: ovo, larva, ninfa e adulto. Em todos os estágios evolutivos, os carrapatos podem estar infectados, embora as ninfas e os carrapatos adultos sejam os principais transmissores da *B. burgdorferi*.³⁴

MODO DE TRANSMISSÃO

As espiroquetas alojam-se nas microvilosidades e espaços intercelulares do epitélio do intestino médio dos carrapatos e sua transmissão ocorre durante o repasto sanguíneo, pela inoculação de saliva infectada. O homem, na maioria das vezes, adquire a *B. burgdorferi* pelas picadas das ninfas, as quais são indolores, o que justifica o fato de muitos pacientes não recordarem terem tido contato com carrapatos. Para que ocorra a infecção pela *B. burgdorferi*, estima-se que o carrapato necessite ficar aderido à pele, em média, por um período superior a 12 horas.³⁵

A infecção pela *B. burgdorferi* pode evoluir para a cura espontânea ou para manifestações dos estágios iniciais da borreliose e/ou quadros tardios, com distúrbios neurológicos, cardíacos, oftalmológicos, articulares e cutâneos.³⁶

QUADRO CLÍNICO

Steere e col., em 1989, classificaram a doença em três estágios:³⁷

- 1º estágio ou fase aguda, com lesões predominantemente cutâneas;
- 2º estágio, no qual podem ocorrer manifestações articulares, neurológicas, cardíacas e oftalmológicas;
- 3º estágio, com quadros reumatológicos,

neurológicos, oftalmológicos e cutâneos crônicos.

Apesar dessa divisão clínica, é possível observar, concomitantemente, manifestações clínicas dos diferentes estágios. A principal manifestação do estágio inicial é o EM, relatado em 60% a 83% dos pacientes. Clinicamente, ela caracteriza-se, inicialmente, por máculas ou pápulas eritematosas, que aumentam de tamanho, formando placas isoladas ou múltiplas, com bordas descontínuas e centro claro, cianótico e/ou descamativo, que se expande centrifugamente, podendo atingir grandes diâmetros (Figura 1).³⁸ Apesar de o EM poder manifestar-se em qualquer parte do tegumento, observa-se predominância nos membros inferiores e superiores e na face. Geralmente, o EM é assintomático, mas prurido ou ardor pode ser referido, em alguns casos.³⁹ Em trabalho realizado em 2009, em Manaus, analisaram-se 22 casos de EM, sendo 14 (63,6%) do sexo masculino e oito (36,4%) do sexo feminino, com média de idade de 34,5 anos. Dos 22 pacientes estudados, apenas dois (9%) referiram prurido nas lesões e somente um (4,5%) relatou febre e mialgias. Esses aspectos clínicos indicam comportamento similar ao da BL diagnosticada na Europa, com predomínio de lesões cutâneas e raras manifestações locais ou sistêmicas na fase inicial da doença.²⁶

Dias ou semanas após o início das manifestações cutâneas, podem surgir novas lesões de EM, resultantes da disseminação hematogênica ou linfática das espiroquetas. Essas lesões podem aparecer na vigência da lesão primária ou após o seu desaparecimento.⁴⁰

Além do EM, outra manifestação cutânea importante da fase inicial da BL é o linfocitoma cutâneo, também denominado linfadenose cutânea benigna ou *linfocitoma cutis*. Clinicamente, é caracterizado por



FIGURA 1: Eritema migratório: placa eritematosa, com crescimento centrifugo

nódulo ou placa eritematosa, única, de um a cinco centímetros de diâmetro, localizado, geralmente, na face, no pavilhão auricular, na bolsa escrotal ou na aréola mamária. O linfocitoma está frequentemente associado à infecção pelas *B. afzelii* e *B. garinii*.⁴¹

Na fase aguda, ainda podem ocorrer manifestações sistêmicas, tais como astenia, artralgia, mialgia, *rash* cutâneo, adenopatia, esplenomegalia e sinais de irritação meníngea.⁴²

As lesões iniciais da BL podem desaparecer sem tratamento e as manifestações do segundo e terceiro estágios podem surgir meses ou anos após a infecção inicial. Entre as principais alterações, encontram-se comprometimentos articulares, cardíacos, neurológicos, oftalmológicos e cutâneos. Em alguns casos, essas manifestações tardias podem ocorrer na vigência de lesões de EM.⁴³

As diferentes espécies de *Borrelia* podem ocasionar quadros clínicos distintos (Quadro 1). As lesões de EM originárias de infecção por *B. burgdorferi* Sensu Stricto apresentam maior duração e lesões cutâneas mais exuberantes, além de quadros sistêmicos. Por outro lado, quando ocasionadas por *B. afzelii* e *B. garinii*, as manifestações costumam apresentar menor duração, sintomas locais menos frequentes e raramente ser acompanhadas de envolvimento sistêmico.⁴⁴

O comprometimento articular é mais comum na infecção por *B. burgdorferi* Sensu Stricto, predominando nos Estados Unidos. O quadro inicial caracteriza-se por oligoartrite soronegativa, com edema e dor, principalmente, nas grandes articulações, em particular, nos joelhos. Tardamente, podem ser observadas artrites crônicas e erosivas, que, se não tratadas, levam à destruição progressiva da cartilagem e do osso. Nos pacientes europeus, as manifestações articulares são menos frequentes e os sintomas são mais discretos.⁴⁵

O comprometimento cardíaco é encontrado em 6% a 10% dos casos, especialmente, em pacientes com infecção por *B. garinii* e *B. afzelii*. Bloqueios atrioventriculares, distúrbios da repolarização ventricular, miopericardite e disfunção ventricular esquerda são os quadros mais comuns.⁴⁶

O envolvimento neurológico ocorre em 15% a 25% dos casos, especialmente, nos pacientes infectados por *B. garinii*. Os distúrbios mais comuns

são encefalites, paralisias de nervos cranianos, meningites e mielites. A paralisia de Bell, por comprometimento do VII par craniano, é a manifestação mais frequente da neuroborreliose em crianças e adolescentes, podendo ocorrer em até 50% dos casos. Outros pares de nervos cranianos também podem ser afetados, entre os quais o II, o III, o V, o VI e o IX pares.⁴⁷ Em casos crônicos, após vários anos de evolução, podem-se observar encefalites multifocais, doença desmielinizante similar à esclerose múltipla e encefalomielite crônica, com paraparesias, polineuropatias, dor radicular e parestesias. Nos Estados Unidos, as alterações neurológicas são mais raras, ocasionando, principalmente, distúrbios cognitivos.⁴⁸

Várias manifestações oftalmológicas associadas à infecção por *B. burgdorferi* foram descritas, sendo mais encontradas em pacientes europeus. As mais comuns são conjuntivites, neuropatia do nervo óptico, iridociclite e pan-oftalmite.⁴⁹ Podem ocorrer, também, diplopia, com paralisia do V e do VI pares de nervos cranianos, e alteração da mobilidade ocular. Casos de anormalidades pupilares, do tipo pupila de Argyll-Robertson e síndrome de Claude Bernard-Horner, também foram relacionados à infecção por *B. burgdorferi*. Também se podem observar inflamação intraocular crônica e miosite intraorbital. É comum as alterações oftalmológicas crônicas se associarem ao comprometimento neurológico.⁵⁰

Na fase tardia da borreliose, pode surgir alteração cutânea característica, denominada acrodermatite crônica atrófica (ACA) ou doença de Pick-Herxheimer. A ACA associa-se, em geral, à infecção por *B. afzelii*, sendo mais frequentemente diagnosticada na Europa. Clinicamente, inicia-se com placa eritematosa, evoluindo com atrofia cutânea e vasos sanguíneos bem proeminentes, localizando-se, em particular, nos membros inferiores. A face e o tronco também podem ser afetados.⁵¹

BORRELIOSE DE LYME CRÔNICA ou SÍNDROME PÓS-LYME

Este termo é usado para designar uma série de sintomas que aparecem mesmo após esquemas adequados de tratamento com antibióticos para a BL. Os principais sintomas são fadiga crônica, dores musculoesqueléticas crônicas, cefaleia, sonolência,

Quadro 1: Diferentes espécies de *Borrelia* e principais manifestações clínicas

Espécies de <i>Borrelia</i>	Principais Manifestações Clínicas
<i>Borrelia burgdorferi</i> Sensu Stricto	Eritema migratório e quadros articulares
<i>Borrelia afzelii</i>	Eritema migratório, linfocitoma, ACA, alterações cardíacas e oftalmológicas
<i>Borrelia garinii</i>	Eritema migratório, linfocitoma, alterações neurológicas, cardíacas e oftalmológicas
<i>Borrelia</i> sp. <i>ielmanii</i>	Eritema migratório

irritabilidade e distúrbios cognitivos (perda de memória, dificuldade de concentração e de raciocínio, diminuição da capacidade de julgamento, entre outros).⁵² Entre todos os sintomas, os de fadiga crônica são os mais relacionados com a BL crônica, sendo referidos como fadiga profunda e extremamente debilitante. A causa da BL crônica ainda não está totalmente elucidada, embora vários estudos apontem como principal fator a infecção persistente por *B. burgdorferi*, a despeito do tratamento correto da doença. Alguns autores postulam que essas manifestações seriam decorrentes de fenômenos inflamatórios e autoimunes, desencadeados pela persistência da infecção, não pela presença em si do agente infeccioso, de modo semelhante ao que ocorre na sífilis. Isso justifica o fato de muitos pacientes com BL crônica não responderem a esquemas prolongados com antibióticos.⁵³

OUTRAS DOENÇAS DERMATOLÓGICAS ASSOCIADAS À INFECÇÃO POR *BORRELIA*

Além das lesões de eritema migratório, linfocitoma e acrodermatite crônica atrófica, a infecção pela *B. burgdorferi* pode estar associada a outras doenças dermatológicas, tais como esclerodermia em placa, líquen escleroso (LE), anetodermia, atrofodermia de Pasini-Pierini (APP), granuloma anular e anetodermia.⁵⁴

A esclerodermia em placa é uma doença inflamatória do tecido conjuntivo, pertencente ao grupo das colagenoses e clinicamente caracterizada por placas com esclerose e atrofia. Pode ser desencadeada por traumas físicos, alterações imunológicas ou infecções.⁵⁵ Aberer e col., em 1987, publicaram o primeiro trabalho sugerindo a associação da esclerodermia em placa e *B. burgdorferi*.⁵⁶ Posteriormente, outros autores também relacionaram a esclerodermia à infecção por *B. burgdorferi*. A presença de *B. burgdorferi* em lesões de esclerodermia tem sido muito descrita em pacientes europeus e asiáticos, sendo rara em doentes americanos.⁵⁷

O LE é uma doença cutânea pouco frequente, que se manifesta por lesões esbranquiçadas, papulosas, escamosas e atróficas. É mais comum no sexo feminino, localizando-se, comumente, nas regiões perianal e genital. A associação de LE e *B. burgdorferi* tem sido mais verificada na Europa. No continente sul-americano, foram relatados casos de LE e infecção por *B. burgdorferi* na Colômbia.^{58,59}

A APP é uma dermatose rara, de etiologia desconhecida, considerada por alguns autores como variante da esclerodermia em placa e que se caracteriza por placas atróficas e sem esclerose. Casos

de APP com anticorpos anti-*B. burgdorferi* foram descritos na Europa.⁶⁰

A anetodermia caracteriza-se por lesões ovulares, atróficas, com aspecto enrugado, localizadas, principalmente, no tronco. Consiste em alteração das fibras elásticas por mecanismo desconhecido, admitindo-se a possibilidade de causas genéticas, autoimunes e infecciosas, entre as quais está a infecção por *B. burgdorferi*. Pacientes com anetodermia associada a infecção por *Borrelia sp.* são observados, em geral, na Europa.⁶¹

Em trabalho realizado em Manaus, em 2009, analisaram-se 15 pacientes com esclerodermia e atrofodermia de Pasini-Pierini, utilizando-se imunoistoquímica com anticorpo policlonal anti-*B. burgdorferi*. Desses pacientes, dez (66,6%) eram do sexo feminino e cinco (33,4%) do sexo masculino, com média de idade de 33 anos. Foi demonstrada a presença de *B. burgdorferi* em quatro (26,6%) dos 15 pacientes examinados.⁶²

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da BL baseia-se nos aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. O diagnóstico laboratorial fundamenta-se nas provas sorológicas (detecção de anticorpos específicos) e/ou no encontro do agente etiológico. Além da sorologia, são importantes os exames histológico e imunoistoquímico, a PCR e cultura.⁶³

A detecção de anticorpos IgM ou IgG anti-*B. burgdorferi* é comumente utilizada para o diagnóstico sorológico e a investigação epidemiológica. Os principais exames sorológicos são o ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) e a imunofluorescência indireta (IFI).⁶⁴ Esses exames, porém, podem apresentar resultados falso-positivos, em vista da reação cruzada com outras enfermidades, tais como colagenoses, leishmaniose e sífilis. Assim, em áreas não endêmicas, o diagnóstico definitivo necessita da realização de exame confirmatório, que demonstre a presença do agente.⁶⁵

A coloração pela hematoxilina-eosina (HE) dos cortes histológicos é considerada sugestiva quando se observa infiltrado inflamatório perivascular, superficial e profundo, com predomínio de linfócitos, histiócitos e eosinófilos (Figura 2). Pode-se demonstrar a presença de *B. burgdorferi* utilizando-se a coloração pela prata (técnica de Warthin-Starry), porém a sensibilidade dessa técnica é baixa: varia de 10% a 40%.⁶⁶

Eisendle e col., em 2007, por meio do exame de imunoistoquímica específica para a detecção de *Borrelia sp.*, associado à técnica de microscopia de focagem flutuante (FFM), obtiveram resultados superiores à *nested*-PCR na identificação de *Borrelia*

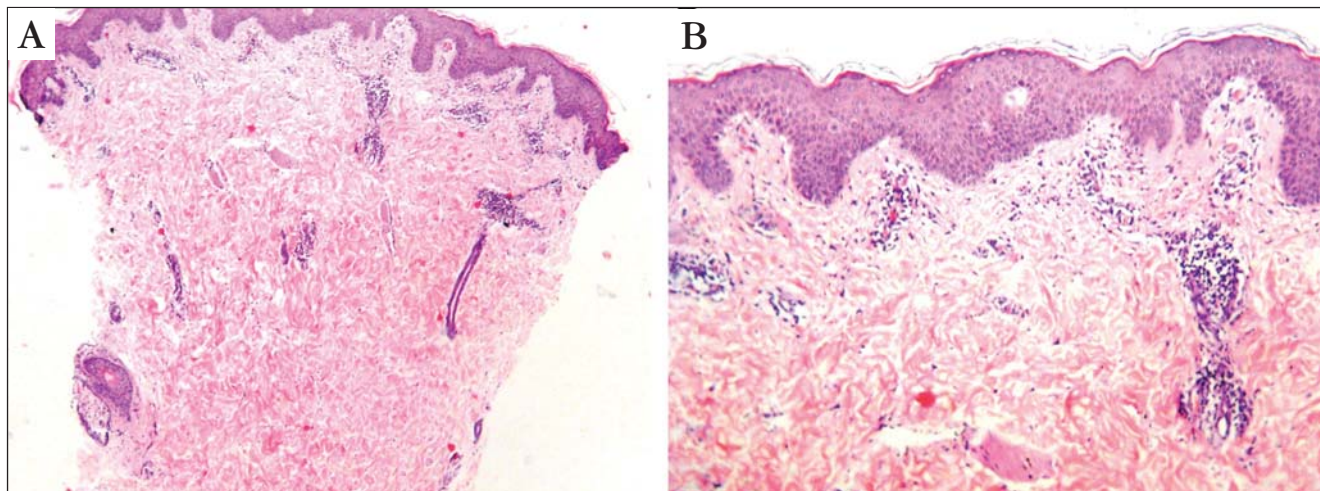


FIGURA 2: A e B: infiltrado inflamatório perivascular, superficial, composto de linfócitos e histiócitos (A – HE 100X; B – HE 200X)

(96% vs 45,2%), com especificidade similar (99,4% vs 100%). A FFM consiste em examinar a lâmina em vários planos, simultaneamente: horizontal e vertical, aproximando-se e distanciando-se a objetiva do microscópio, com aumentos de até 400x, sob forte iluminação. Segundo os autores, esses movimentos simultâneos facilitam a visualização da *B. burgdorferi*.⁶⁷ Em Manaus, 22 pacientes com EM foram analisados com a técnica descrita, demonstrando-se a presença de *Borrelia burgdorferi* em cinco (22,7%) dos casos (Figura 3).²⁶

Apesar de a técnica de PCR detectar sequências de ácido nucléico da *Borrelia*, com alta especificidade, a sensibilidade desse método é variável (20% a 81%). Cerar e col., em 2008,⁶⁸ demonstraram que a *nested*-PCR, utilizando-se o gene flagelina, apresentava sensibilidade maior que a PCR (64,6% vs 24%). A positividade da PCR é maior

quando são utilizados fragmentos de lesões cutâneas ou de membrana sinovial. É menos sensível quando realizada a partir de blocos parafinados, sangue, líquido sinovial e liquor.⁶⁹

A cultura, utilizando-se o meio BSK (Barbour, Stroenery, Kelly) ou variações dele, apresenta especificidade de 100%, mas sua sensibilidade é relativamente baixa. Diante das dificuldades de execução da técnica e da contaminação do material, os resultados são positivos em aproximadamente 45% dos casos.⁷⁰

TRATAMENTO

O tratamento da BL é realizado de acordo com o estágio da doença:

Eritema migratório, linfocitoma cutis e outras manifestações iniciais:

a droga de escolha é a doxiciclina, na dose de 100mg, de 12/12 horas, por via oral (VO), durante 14 dias. Em crianças com menos de 12 anos, utiliza-se a amoxicilina, 500mg, VO, de 8/8 horas, ou azitromicina, 20mg/kg/dia, VO, em dose única diária, por 14 dias. Em grávidas, recomenda-se a eritromicina, na dose de 500mg, de 6/6 horas, VO, durante 14 dias;⁷¹

b) Manifestações neurológicas, cardíacas e oftalmológicas: ceftriaxona, 2g/dia, por via endovenosa (EV), de 21 a 28 dias. Outras opções terapêuticas são a cefotaxima 2g/dia, EV, ou penicilina cristalina, 18-24 milhões de unidades/dia, EV, divididas em seis doses diárias, durante 21 a 28 dias;⁷²

c) Manifestações articulares: o tratamento é realizado com doxiciclina, 100mg, de 12/12 horas, VO, no mínimo, durante 28 dias. Na impossibilidade de se usar a doxiciclina, emprega-se a amoxicilina ou a eritromicina;⁷³

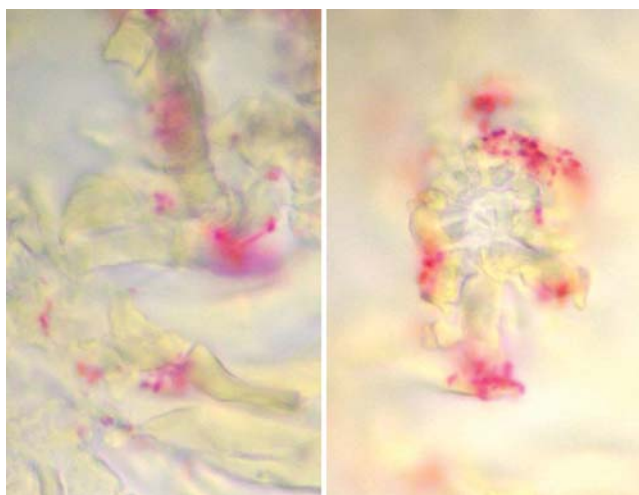


FIGURA 3: Imunoistoquímica de EM, visualizada em diferentes planos de focagem, demonstrando a presença de *Borrelia sp*

d) Acrodermatite crônica atrofiante (ACA): doxiciclina, 100mg, de 12/12 horas, VO, ou amoxicilina, 500mg, de 8/8 horas, VO, por 21 dias.⁷⁴

CONCLUSÕES

Os casos brasileiros de EM indicam a presença de infecção por *B. burgdorferi* em nosso meio. Na região amazônica, particularmente, no município de Manaus, os casos clínicos de EM, a cura das lesões cutâneas com antibiótico (Figura 4), os resultados dos inquéritos soropidemiológicos e a imunistoquímica de biópsias cutâneas apontam para a necessidade de

novas investigações em relação a essa enfermidade.^{25,26} A investigação e a confirmação diagnóstica da BL são fundamentais, pois as lesões de EM constituem a fase inicial de importantes agravos à saúde, os quais, sem diagnóstico correto e tratamento adequado, podem evoluir para alterações reumatológicas, neurológicas, cardíacas e oftalmológicas. Até o presente momento, não foram identificadas as espécies de *Borrelia* causadoras dos casos de EM em nenhum dos pacientes. Também foram pouco estudados os reservatórios e vetores, indicando a necessidade da realização de novas pesquisas. □

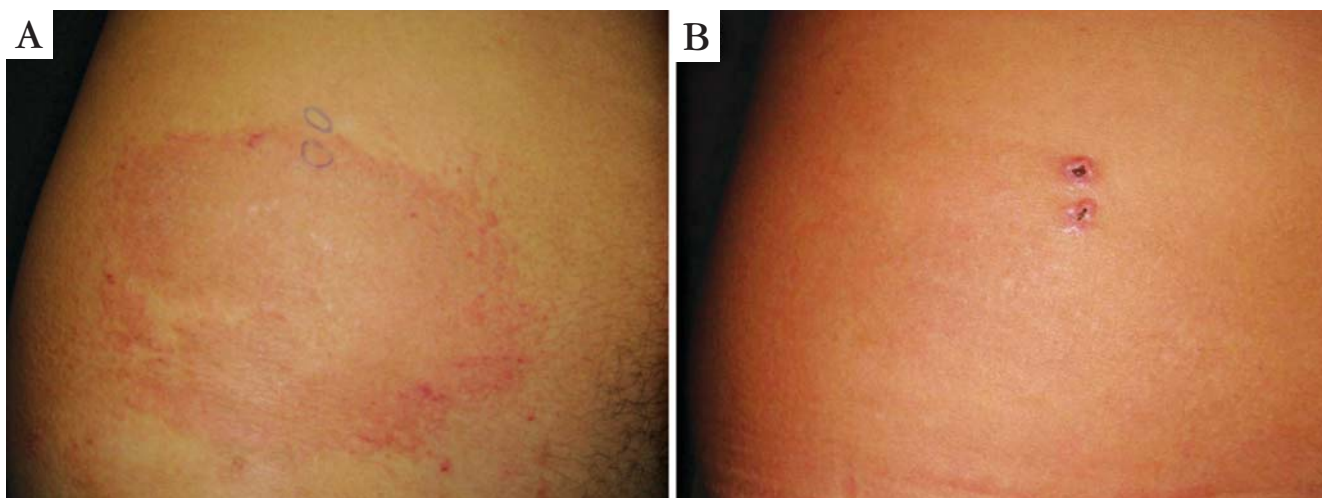


FIGURA 4(A, B): Eritema migratório antes e depois de 14 dias de tratamento com doxiciclina

REFERÊNCIA

- Socolovschi C, Mediannikov O, Raoult D, Parola P. Update on tick-borne bacterial diseases in Europe. *Parasite*. 2009;16:259-73.
- Gayle A, Ringdahl E. Tick-borne Diseases. *Amer Fam Phys*. 2001;64:461-6.
- Afzelius A. Verhandlungen den dermatologischen Gesellschaft zu Stockholm. *Acta Derm Venereol*. 1910;101:404.
- Lipschutz B. Ubereine Seltene Erythemform (Erythema cronicum migrans). *Arch Dermatol Syphilol*. 1914;118:349-56.
- Hollstrom B. Penicillin treatment of erythema chronicum migrans. *Acta Dermatol Venereol*. 1958;38:285-9.
- Steere AC, Malawista SE, Syndman DR. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Rheum*. 1977;20:7-17.
- Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benhach JL, Davis JP. Lyme disease, a thick-borne spirochetosis? *Science*. 1982;216:1317-9.
- Barbour AG, Hayes S. Biology of *Borrelia* species. *Microbiol Rev*. 1986;50:381-400.
- Steere AC, Grodziocki RL, Kornblatt AN. The spirochetal etiology of Lyme disease. *N Engl J Med*. 1983;308:783-7.
- Detmar U, Maciejewski W, Link C, Breit R, Sigl H, Robl H, et al. Ungewöhnliche erscheinungsformen der Lyme-Borreliose. *Hautarzt*. 1989;40: 423- 9.
- Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis. *Lancet*. 2003;362:1639-47.
- Montiel NJ, Baumgarten JM, Sinha AA. Lyme disease: clinical features and treatment. *Cutis*. 2002;69:443-8.
- Shapiro ED, Geber MA. Lyme disease. *Clin Infect Dis*. 2000;31:533-42. Epub 2000 Sep 14.
- Eisendle K, Zelger B. The expanding spectrum of cutaneous borreliosis. *G Ital Dermatol Venereol*. 2009;144:157-71.
- Perez GG, Torres J, Santos FS, Martino S, Velazquez E, Ramon G, et al. *Borrelia burgdorferi* infection and cutaneous Lyme disease, México. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:1556-8.

16. Palacios R, Torres A, Trujillo R. IgG antibody reactivity to *Borrelia burgdorferi* sensu stricto antigens in patients with morphea in Colombia. *Int J Dermatol*. 2003;42:882-6.
17. Tálhari S, Tálhari AC, Ferreira LCL. Eritema cronicum migrans, eritema crônico migratório, doença de Lyme ou Borreliose de Lyme. *An Bras Dermatol*. 1992;65:205-9.
18. Bacon RM, Kugeler KJ, Mead PS; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for Lyme disease – United States, 1992-2006. *MMWR Surveill Summ*. 2008;57:1-9.
19. Tálhari S, Schettini APM, Parreira VJ, Cruz RG, Melo IS, Tálhari, AC. Eritema crônico migrans/ Doença de Lyme – Estudo de três casos. XLII Congresso Brasileiro de Dermatologia, Goiânia, 1987.
20. Filgueira AL, Trope BM, Gontijo PP Filho. Doença de Lyme. *Rio Dermatol* 1988;2:4-5.
21. Azulay RD, Abulafia LA, Sodre CT, Azulay DR, Azulay MM. Lyme disease in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Dermatol*. 1991;30:569-71.
22. Florião RA. Borreliose de Lyme: determinação de manifestações peculiares a BL entre os pacientes que freqüentam o HUCFF (tese). Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 1994.
23. Yoshinari NH, Barros PJJ, Cruz FCM. Clínica e sorologia da doença de Lyme no Brasil. *Rev Bras Reumatol*. 1992;32:57-61.
24. Montovani E, Costa IP, Gauditano G, Bonoldi VLN, Higuhi MI, Yoshinari NH. Description of Lyme disease-like syndrome in Brazil. Is it a new tick borne disease or Lyme disease variation? *Braz J Med and Biol Res*. 2007;40:443-56.
25. Santos M, Rodrigues-Ribeiro R, Lobo R, Tálhari S. Antibody reactivity to *Borrelia burgdorferi* sensu stricto antigens in patients from the Brazilian Amazon region with skin diseases not related to Lyme disease. *Int J Dermatol*. 2010;49:552-6.
26. Tálhari S, Santos M, Tálhari C, Ferreira LCL, Silva RM Jr, Zelger B, et al. *Borrelia burgdorferi* “sensu lato” in Brazil: Occurrence confirmed by immunohistochemistry and focus floating microscopy. *Acta Trop*. 2010;115: 200-4.
27. Rudenko N, Golovchenko M, Grubhoffer L, Oliver JH Jr. *Borrelia carolinensis* sp. nov., a new (14th) member of the *Borrelia burgdorferi* Sensu Lato Complex from the Southeastern Region of the United States. *J Clin Microbiol*. 2009;47:134-41.
28. Olsen JN, Wodecka B, Moránska I, Skotarczac B. Genospecies of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in patients with erythema migrans. *Ann Agric Environ Med*. 2008;15:167-70.
29. Foldvari G, Farkas R, Lakos A. *Borrelia sp. ielmanii*, erythema migrans, Hungary. *Emerg Infect Dis*. 2005;11:1794-5.
30. Stromdal EY, Williamson PC, Kollars TM, Evans SR, Barry RK, et al. Evidence of *Borrelia lostenari* DNA in *Amblyomma americanum* removed from humans. *J Clin Microbiol*. 2003;41:557-62.
31. Guedes DS Jr, Araújo FR, Silva FJ, Rangel CP, Barbosa Neto JD, Fonseca AH. Frequency of antibodies to *Babesia bigemina*, *B. bovis*, *Anaplasma marginale*, *Trypanosoma vivax* and *Borrelia burgdorferi* in cattle from the Northeastern region of the State of Pará, Brazil. *Rev Bras Parasitol Vet*. 2008;17:105-9.
32. Rezende J, Kessler RH, Soares K, Martins OP. Ocorrência de *Borrelia* sp.p. em cultura de células embrionárias do carrapato *Boophilus microplus* (acari: ixodidae) no estado do Mato grosso do Sul, Brasil. *Rev Bras Parasitol Vet*. 2008;17:50-52.
33. O’ Dwyer LH, Soares CO, Massard CL, Souza JCP, Flausino W, Fonseca AH. Soroprevalência de *Borrelia burgdorferi* latu sensu associada à presença de carrapatos em cães de áreas rurais do Estado do Rio de Janeiro, Brasil. *Ciência Rural*. 2004;34:201-5.
34. Sood SK, Salzman MB, Johnson BJ. Duration of tick attachment as a predictor of the risk of Lyme disease in an area in which Lyme disease is endemic. *J Infect Dis*. 1997;175:996-9.
35. Lin T, Oliver JH, Gao L. Genetic diversity of the surface protein C gene of southern *Borrelia* isolates and its possible epidemiological, clinical and pathogenetic implications. *J Clin Microbiol*. 2002;40:2572-83.
36. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med*. 1989;321:586-96.
37. Mullegger RR. Clinical aspects and diagnosis of erythema migrans and borrelial lymphocytoma. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat*. 2001;10:152-8.
38. Gern L. Life cycle of *Borrelia burgdorferi* sensu lato and transmission to humans. *Curr Probl Dermatol*. 2009;37:18-30.
39. Nau R, Hans-Jurgen C, Eiffert H. Lyme disease - current state of knowledge. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106:72-82.
40. Aberer E. Lyme borreliosis – an update. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2007;5:406-14.
41. Colli C, Leinweber B, Mullegger R, Chott A, Kerl H, Cerroni L. *Borrelia burgdorferi* associated lymphocytoma cutis: clinicopathologic, immunophenotypic and molecular study of 106 cases. *J Cutan Pathol*. 2004;31:232-40.
42. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med*. 2001;345:115-25.
43. Steere AC, Coburn J, Glickstein L. The emergence of Lyme disease. *J Clin Invest*. 2004; 113:1093-1101.
44. Feder HM JR, Abeles M, Bernstein M, Whitaker-Worth D, Grant-Kels JM. Diagnosis, treatment and prognosis of erythema migrans and Lyme arthritis. *Clin Dermatol*. 2006;24:509-20.
45. Xanthos T, Lelovas P, Kantsos H, Dontas I, Perrea D, Kouskouni E, Hellenic J. Lyme carditis: complete atrioventricular dissociation with need for temporary pacing. *Cardiol*. 2006;47:313-6.
46. Ramesh G, Borda JT, Dufour J, Kaushal D, Ramamoorthy R. Interaction of the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi* with brain parenchyma elicits inflammatory mediators from glial cells as well as glial and neuronal apoptosis. *Am J Patol*. 2008;173: 1415-27.
47. Biesiada G, Czaoiel J, Krupiarz SI. Neuroborreliosis with extrapyramidal symptoms: a case report. *Pol Arch Med*. 2008;118:314-15.
48. Mora P, Carta A. Ocular manifestations of Lyme

- borreliosis in Europe. *Int J Med Sci.* 2009;6:124-5.
49. Bodaghi B. Ocular manifestations of Lyme disease. *Med Mal Infect.* 2007;37:518-22.
 50. Grosshans E. La maladie de Pick-Herxheimer. *Ann Dermatol Venereol.* 2002;129:1063-6.
 51. Cairns V, Godwin J. Post-Lyme borreliosis syndrome: a meta-analysis of reported symptoms. *Int J Epidemiol.* 2005;34:1340-5.
 52. Krupp LB, Hyman LG, Grimson R. Study and treatment of post Lyme disease (STOP-LD): a randomized double masked clinical trial. *Neurology.* 2003;60:1923-30.
 53. Aberer E, Neumann R, Stanek G. Is localised scleroderma a Borrelia infection? *Lancet.* 1985;2:278-9.
 54. Ozkan S, Atabay N, Fetil E. Evidence for Borrelia burgdorferi in morphea and lichen sclerosus. *Int J Dermatol.* 2000;39:278-83.
 55. Goodlad JR, Davidson MM, Gordon P, Billington R, Ho-Yen DO. Morphoea and Borrelia burgdorferi: results from the Scottish Highlands in the context of the world literature. *J Clin Pathol: Mol Pathol.* 2002;55:374-8.
 56. Breier FH, Aberer E, Stanek G, Khanakaha G, Schlick A, Tappeiner G. Isolation of Borrelia afzelii from circumscribed scleroderma. *Br J Dermatol.* 1999;140:925-30.
 57. Eisendle K, Grabner T, Zelger B. Morphea: a manifestation of infection with Borrelia species? *Br J Dermatol.* 2007;157:1189-98.
 58. Eisendle K, Grabner T, Kutzner H, Zelger B. Possible role of Borrelia burgdorferi sensu lato infection in lichen sclerosus. *Arch Dermatol.* 2008;144:591-8.
 59. Eisendle K, Grabner T, Kutzner H, Zelger B. Possible role of Borrelia burgdorferi sensu lato infection in lichen sclerosus. *Arch Dermatol.* 2008;144:591-8.
 60. Hofer T, Goldenberg D, Itin PH. Anetoderma and borreliosis: is there a pathogenetic relationship? *Eur J Dermatol.* 2003;13:399-401.
 61. Bauer J, Leitz G, Palmedo G, Hugel H. Anetoderma: another facet of Lyme disease? *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:S86-8.
 62. Santos M, Ribeiro-Rodrigues R, Talhari C, Ferreira LC, Zelger B, Talhari S. Presence of Borrelia burgdorferi "Sensu Lato" in Patients with Morphea from the Amazonic Region in Brazil. *Int J Dermatol* in press.
 63. Bunikis J, Barbour AG. Laboratory testing for suspected Lyme disease. *Med Clin N Am.* 2002;86:311-39.
 64. Reed KD. Laboratory testing for Lyme disease: possibilities and practicalities. *J Clin Microbiol.* 2002;40:319-24.
 65. Bratton RL, Whiteside JW, Hovan MJ, Engle RL, Edwards FD. Diagnosis and treatment of Lyme disease. *Mayo Clin Proc.* 2008;83:566-71.
 66. Moreno C, Heinz K, Palmedo G. Interstitial granulomatous dermatitis with histiocytic pseudorosettes: a new histopathologic pattern in cutaneous borreliosis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:376-84.
 67. Eisendle K, Grabner T, Zelger B. Focus Floating Microscopy "Gold Standard" for Cutaneous Borreliosis? *Am J Clin Pathol.* 2007;127:213-22.
 68. Cerar T, Ruzic-Sabljić E, Glizek U, Zore A, Strle F. Comparison of PCR methods and culture for the detection of Borrelia sp. in patients with erythema migrans. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14:653-8.
 69. Cerar T, Ogrinc K, Cimperman J, Lotric-Furlan S, Strle F, Ruzic-Sabljić E. Validation of Cultivation and PCR Methods for Diagnosis of Lyme Neuroborreliosis. *J Clin Microbiol.* 2008;46:3375-79.
 70. Coulter P, Lema C, Flayhart D, Linhardt AS, Aucott JN, Auwaerter PG, et al. Two year evaluation of Borrelia burgdorferi culture and supplemental tests for definitive diagnosis of Lyme disease. *J Clin Microbiol.* 2005;43:5080-4.
 71. Smith RP. Current diagnosis and treatment of Lyme disease. *Compr Ther.* 2005;31:284-90.
 72. Wormser GP, Dattwyler RJ, Shapiro ED. The clinical assessment, treatment and prevention on Lyme disease: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2006;43:1089-1134.
 73. Wormser GP, Nadelman RB, Dattwyler RJ, Dennis DT, Shapiro ED, Steere AC, et al. Practice guidelines for the treatment of Lyme disease. *Clin Infect Dis.* 2000;31(Supl 1):S1-S14.
 74. Stanek G, Strle F. Lyme borreliosis: a European perspective on diagnosis and clinical management. *Curr Opin Infect Dis.* 2009;22:450-4.

MAILING ADDRESS / ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Mônica Santos
 Av. Djalma Batista, 1.661, Shopping Millennium,
 Torre Médica, sala 610.
 69050 010 Manaus - AM, Brasil
 e-mail: m.n.souza.santos@gmail.com

How to cite this article/Como citar este artigo: Santos M, Haddad Jr V, Ribeiro-Rodrigues R, Talhari S. Borreliose de Lyme. *An Bras Dermatol.* 2010;85(6):930-8.