



Síndrome Infecto-Reacional Lyme-Símile

Natalino Hajime Yoshinari

Elenice Mantovani

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Laboratório de Investigação em Reumatologia

lyme@lim17.fm.usp.br

1. Introdução

A borreliose de Lyme ou doença de Lyme foi descrita por Allen C. Steere em 1977, em Connecticut, Estados Unidos da América. Convém ressaltar que, muitos dos aspectos clínicos e laboratoriais desta doença já eram do conhecimento de pesquisadores europeus desde o início do século XX. Define-se a doença de Lyme (DL) como enfermidade infecciosa causada pela espiroqueta *Borrelia burgdorferi* e transmitida pela picada de carrapatos Ixodídeos.¹

A distribuição geográfica desta doença é universal, porém a bactéria ainda não foi isolada na América do Sul, África e Austrália.

Atualmente, sabe-se que a borreliose de Lyme é uma zoonose transmitida por

carrapatos infectados com diferentes microorganismos do complexo *Borrelia burgdorferi* senso lato, constituído por três espécies de espiroquetas: *Borrelia burgdorferi* senso stricto (Estados Unidos, Eurásia), *Borrelia afzelii* e *Borrelia garinii* encontradas na Europa. Esta diversidade etiológica, explica a existência de variabilidade clínica, como o predomínio de queixas cutâneas e articulares nos Estados Unidos, e das neurológicas na Europa e Ásia.²

No Brasil os primeiros casos sugestivos de borreliose foram descobertos em 1992, em irmãos que contraíram a doença no município de Itapevi (São Paulo), que ficaram internados no Instituto Emílio Ribas, com história clínica de febre, eritema migratório (EM) e artrite³. A confirmação do diagnóstico sorológico foi realizada no

Laboratório de Investigação Médica em Reumatologia do HCFMUSP (LIM-17), empregando-se como substrato antigênico a cepa G39/40 de *Borrelia burgdorferi*, originalmente isolada do carrapato *Ixodes scapularis*. Desde então outros casos tem sido diagnosticados no país, com presença do EM e complicações clínicas sistêmicas, semelhantes ao observado nos Estados Unidos e Europa^{4,5,6,7,8,9,10,11,12,13}. Recentemente, tem crescido muito a suspeita de borreliose, principalmente entre os neurologistas, em pacientes que habitualmente não tiveram EM¹⁴, tornando-a enfermidade emergente de grande relevância clínica.

No Brasil, como nos demais continentes, o diagnóstico da enfermidade nem sempre é fácil, principalmente na ausência do EM, aspecto distintivo da doença, ou quando a enfermidade manifesta-se tardiamente, na forma isolada de complicação articular, neurológica ou cardíaca, motivos pelos quais a DL é conhecida como a doença camaleão ou a grande imitadora.

Até o último levantamento da casuística brasileira realizado em 2000, havia sido publicado 73 casos diagnosticados no Brasil, incluindo 16 observados em Mato Grosso do Sul pelo Dr. Isaías Pereira da Costa, da Universidade Federal do Mato Grosso do Sul¹², permitindo o delineamento do perfil epidemiológico, clínico e sorológico da DL no país. Outras centenas de casos

oriundos de praticamente todas as regiões geográficas do país já foram diagnosticados. O LIM-17, considerado laboratório de referência para DL realiza em média 1000 exames/ano, indicando a importância desta nova zoonose. Atualmente, a enfermidade é diagnóstico diferencial de inúmeras síndromes clínicas, tornando o seu conhecimento de interesse às várias especialidades médicas. Desperta igual interesse em veterinários, pois a enfermidade acomete animais domésticos¹⁵

1.1. Epidemiologia

Os doentes no Brasil, adquirem a enfermidade ao visitar localidades com presença de vegetação e animais silvestres e domésticos, principalmente em áreas litorâneas ou zonas rurais. Investigação epidemiológica revela que 50% dos pacientes relatam histórico de picadas por carrapatos ou tiveram contato próximo com estes parasitas, como a visualização destes nas vestes, sobre os animais ou em solos em localidades visitadas. Alguns indivíduos como veterinários, geólogos, botânicos, pescadores e frequentadores de trilhas têm maior predisposição para contraírem a infecção, pois adentram com maior frequência no ecossistema onde existem carrapatos e animais contaminados com bactérias.

Pesquisas de campo realizadas em áreas de risco, localidades com casos clínicos



confirmados de DL, mostram que diferentes animais silvestres como pequenos roedores, marsupiais, e possivelmente outros animais de maior porte participam como reservatórios, pois “espiroquetídeos” são visualizados no sangue periférico destes animais à microscopia de campo escuro. Espiroquetas incultiváveis também já foram observados no sangue periférico de bovinos com manifestações osteoarticulares.

Carrapatos das espécies *Ixodes loricatus*, *Ixodes didelphidis* e *Amblyomma cajennense* são os vetores habitualmente coletados em animais silvestres provenientes de áreas de ocorrência da doença no Brasil. Acredita-se que vetores do gênero *Ixodes* sejam os responsáveis pela transmissão da zoonose entre os animais silvestres, pois não costumam picar os homens, enquanto carrapatos do gênero *Amblyomma* seriam os potenciais transmissores da doença aos humanos, devido a sua grande voracidade.

Em geral, as formas imaturas de carrapatos, especialmente as ninfas, são os principais responsáveis pela infecção, pois são diminutos e não são percebidos durante o seu repasto no hospedeiro. Fato importante é que, a doença só é transmitida, se o carrapato permanecer fixo ao hospedeiro por período superior a 24 horas. Além disso, o risco de transmissão da doença mesmo quando o homem é picado pelo carrapato contaminado é inferior a 5%, explicando o fato da DL ocorrer em surtos endêmicos. Animais

domésticos, além de contraírem a infecção, atuam como transportadores de vetores para o ambiente peridomiciliar.^{16,17}

1.2. Histórico da pesquisa da SIRLS no Brasil

A proposta do estudo clínico e epidemiológico da DL no País surgiu em 1989, com a criação de uma equipe multidisciplinar formada pelos professores Domingos Baggio (entomologista do ICB-USP), Paulo Yasuda (microbiologista do ICB-USP) e Natalino H. Yoshinari (médico da FMUSP). Nesta época, a DL era assunto desconhecido dos médicos brasileiros. Anteriormente, em 1988 durante o Congresso Brasileiro de Dermatologia, houve a apresentação de pacientes com lesões de pele sugestivas de borreliose de Lyme, porém sem confirmação sorológica.

A pesquisa realizada na USP contou com recursos financeiros da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), teve início com a divulgação do assunto à comunidade científica, através de publicações, palestras e distribuições de folhetos didáticos nos Postos de Saúde do Estado de São Paulo¹⁸. A partir de 1990, o laboratório foi considerado centro de referência para o estudo da DL, passando a receber grande volume de pacientes, razão pelo qual foi criado o ambulatório voltado a acompanhar suspeitos na Disciplina de Reumatologia do HCFMUSP.



Em 1992 aconteceu a descoberta da enfermidade em irmãos, que adquiriram a doença em condomínio localizado na cidade de Itapevi (São Paulo) ³. Após identificação de outros casos, verificou-se que o perfil clínico e laboratorial da doença no país, divergia do existente noutros continentes ^{8,11,12,15,19}. Dentre as principais diferenças, observou-se que o microorganismo não era possível de ser cultivado e isolado, quando empregava-se o meio de cultura habitual para crescimento de borrelias denominado BSK; a sorologia (ELISA e WB) nos pacientes brasileiros utilizando-se como antígenos *B. burgdorferi* sensu stricto cepa G39/40, de origem americana, mostrava baixa reatividade, além dos títulos dos anticorpos decaírem rapidamente com a evolução clínica. A reação da polimerase em cadeia (PCR), realizado nos soros e outros elementos biológicos, como a biópsia de pele revelaram-se negativos, quando do emprego de “primers” identificadores da *B. burgdorferi* sensu stricto e sensu lato ¹⁹. Finalmente, do ponto de vista clínico, apesar da presença de todas as manifestações clínicas da DL clássica, a enfermidade brasileira distinguiu-se pela grande frequência de recorrência, especialmente nos pacientes medicados tardiamente na fase inicial da doença. Estas considerações sobre a DL no Brasil, foram expostas antes mesmo da literatura mundial fazer revelações sobre DL-símile, borrelias incultiváveis e grande variabilidade de

espécies de espiroquetas causadoras da enfermidade.

As diferenças descritas sugeriram a existência de uma doença infecciosa “sui generis” no Brasil, semelhante à DL, porém de etiologia não esclarecida, que recebeu a denominação de Doença de Lyme símile brasileira (DL-sbr) ^{11,12,15,17,20,21}. Atualmente, optamos pela denominação Síndrome Infecto-Reacional Lyme símile, pois a apresentação clínica é multiforme e embora a etiologia inicial seja infecciosa, existem evidências de manifestações clinico-laboratoriais de cunho alérgico e autoimune.

Contudo, apesar destas particularidades, existem evidências laboratoriais sugerindo que espiroquetas ainda sejam o agente etiológico no Brasil, pois ocorre desenvolvimento da resposta imunológica humoral ^{3,5,7} e celular ²² aos componentes da *B. burgdorferi* sensu lato nos pacientes brasileiros, embora tanto os testes sorológicos como o ensaios de linfoproliferação, apresentem menor sensibilidade, em comparação aos observados nos EUA e Europa. Sugerindo a participação de borrelias na SIRLS, foi possível identificar bactérias espiraladas coradas pelo método H&E no líquido de paciente com meningite linfomonocitária, sendo negativas pesquisas para sífilis (sorologia) e leptospirose (sorologia e PCR), com sorologia positiva para *B. burgdorferi* (Figura 1). O material semeado em meio BSK não mostrou



multiplicação bacteriana.

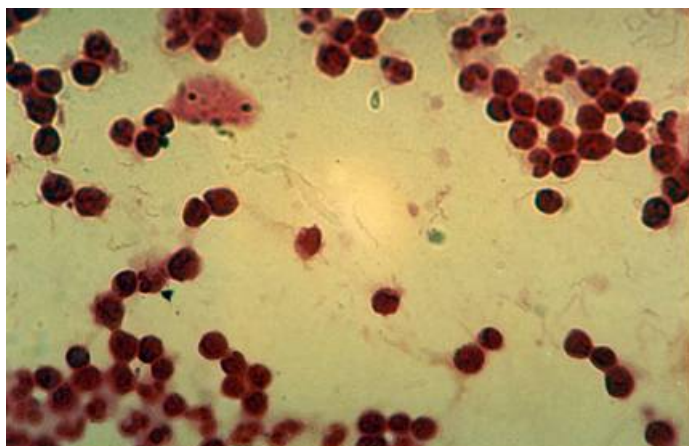


Figura 1. Líquor de paciente com doença de Lyme-símile onde se visualizam espiroquetas

A análise do sangue periférico de pacientes com SIRLS à microscopia de campo escuro, freqüentemente revela presença de microorganismos semelhantes às espiroquetas (Figura 2). Entretanto tem sido

impossível o seu cultivo em meio BSK, adequadas ao desenvolvimento das borrelias.

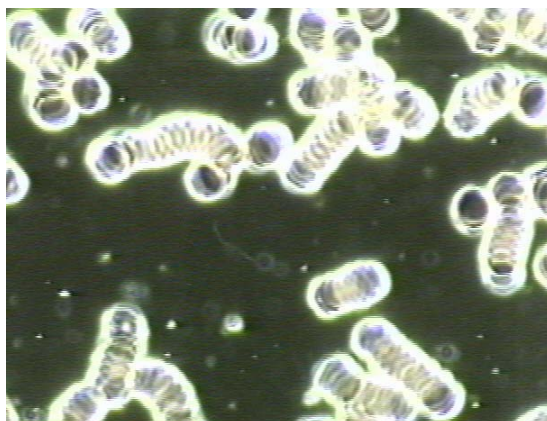


Figura 2: Microorganismos visualizados em pacientes com DL-Símile no Brasil

Por vezes, a manutenção prolongada destas culturas, por dias a meses, revela

aparecimento de artefatos imóveis com aspectos de espiroquetas, que quando



analisados à microscopia eletrônica, mostraram tratar-se de feixes de flagelos

bacterianos (Figura 3).



Figura 3: Microscopia Eletrônica de artefato que lembra espiroquetas à microscopia óptica, obtida após semeadura de sangue de paciente com Doença de Lyme-símile em meio BSK. (Gisela Marzagão, Dissertação de Mestrado, ICB-Parasitologia)

Contudo, o desenvolvimento destes artefatos sugere que houve contaminação previa do paciente por bactérias flageladas não identificadas por procedimentos de cultura de rotina. Por diversas vezes amostras de sangues contendo espiroquetídeos moveis foram enviados para cultura (HC FMUSP e Adolfo Lutz) e os resultados negativos.

Recentemente, no intuito de identificar o agente etiológico no país, foi realizada microscopia eletrônica do sangue periférico

de paciente com DL-sbr, que apresentava grande quantidade destes espiroquetídeos, no Laboratório de Patologia do INCOR sob responsabilidade da Prof^a Maria de Lourdes Higuchi. Para surpresa geral, foi diagnosticada a presença de três tipos de bactérias: *mycoplasmas*, *chlamydias* e estruturas alongadas sugestivas de espiroquetas (Figura 4).



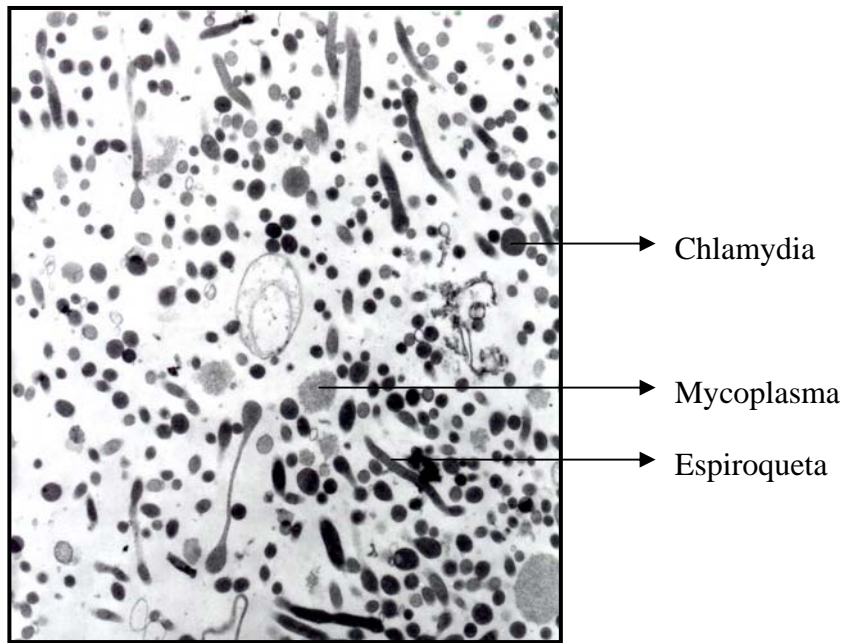


Figura 4: Microscopia Eletrônica (Aumento: 4.200X)

A Literatura Médica registra que certas formas de artrite reativa, estão associadas às infecções por microrganismos de desenvolvimento intracelular, de crescimento lento e de difícil cultivo, que podem causar artrite de apresentação crônica. Este padrão de artrite reacional é descrito nas infecções por *chlamydias*, *yersinias*, *mycoplasmas* e *borrelias*. Na fase de disseminação da infecção aguda, microrganismos podem se abrigar na cavidade articular, inclusive no interior de células como monócitos^{23,24} e, sobrevivendo em pequeno número num estado “vegetativo” poderiam replicar de forma intermitente, engatilhada por um fenômeno ainda desconhecido^{25,26,27,28}. Isto tem sido claramente demonstrado para *C. trachomatis*, que persiste na forma de corpos reticulares atípicos^{29,30}.

As *chlamydias* estão relacionadas com a artrite reativa provocada em alguns pacientes após infecções agudas ocasionadas por esses microrganismos, por exemplo, seguindo-se infecção genital ou urinária. Corpúsculos elementares (que são infecciosos - Elementary body) foram observados nas amostras de líquido sinovial ou de tecidos humanos com artrite reativa sexualmente adquirida³¹.

Visto que as *chlamydias* podem infectar macrófagos, ocorre a disseminação sistêmica para outros órgãos, além do trato respiratório, incluindo o sistema nervoso central (SNC)³².

A persistência ou recorrência das manifestações clínicas é uma característica distintiva da infecção por *chlamydias*. A incapacidade do hospedeiro de eliminar completamente o patógeno leva a um estado

de infecção crônica, podendo causar dano tecidual seqüelar. Desta maneira, a infecção, disseminação e desenvolvimento de imunidade contra a *C. pneumoniae* parece ter um papel importante em diversas doenças como a artrite reativa, aterosclerose, doença de Alzheimer e esclerose múltipla³².

A habilidade da *C. pneumoniae* de infectar várias células humanas como as epiteliais, as endoteliais e células do músculo liso, bem como macrófagos, monócitos e linfócitos está bem documentada, sugerindo uma disseminação sistêmica após exposição por uma infecção respiratória³².

A paralisia do nervo facial unilateral tem sido ocasionalmente atribuída a agentes infecciosos, incluindo herpes, caxumba, rubéola, influenza, vírus respiratório sincicial, HIV, coxsackie vírus, *Borrelia burgdorferi*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* e o grupo β -streptococos³³.

Entre os indivíduos saudáveis, algumas espécies de *mycoplasmas* fazem parte da flora normal humana presente na superfície da mucosa de cavidade oral, gástrica ou trato urogenital, e quando certas espécies de *mycoplasmas* invadem tecidos, sangue e órgãos, elas são capazes de induzir uma complexa infecção sistêmica³⁴.

Recentemente estão aumentando as evidências de que *mycoplasmas* podem desempenhar importante papel no desencadeamento ou progressão da artrite reumatóide (AR). Tem sido proposto que

mycoplasmas interagem inespecificamente com linfócitos B, interferindo na modulação da imunidade, reações autoimunes e promoção de doenças reumáticas³⁵.

Mycoplasma pneumoniae, *M. salivarium* e *U. urealyticum* tem sido também encontrados nos tecidos articulares de pacientes com doenças reumatológicas, sugerindo possível papel patogênico destas infecções³⁵.

Ao se examinar leucócitos do sangue de pacientes com AR, foi achado que aproximadamente metade destes estavam infectados com várias espécies de *mycoplasmas*. A espécie mais comum encontrada foi *M. fermentans*, seguido pelo *M. pneumoniae* e *M. hominis* e finalmente *M. penetrans*^{35,36}.

O *M. fermentans* também foi encontrado em alta frequência (88%) nas amostras de líquido sinovial de pacientes com AR³⁷.

Recentemente, Eskow et al.³⁸ descreveram sete casos de pacientes com manifestações osteo-articulares causadas por *Mycoplasma fermentans* transmitidos pela picada de carrapatos do gênero *Ixodes*.

Estudos mostram que uma alta taxa de pacientes com fadiga crônica, apresentam pelo menos infecção por uma espécie de *mycoplasma*: *M. hominis*, *M. pneumoniae* e o *M. fermentans*^{32, 34}. Foi ainda demonstrado ainda que pacientes com fadiga crônica revelam evidências de infecções por *C.*



pneumoniae e *Herpes Vírus-6* Humano ativo³².

Certas bactérias têm constituintes que mostram ser fortemente homólogos às proteínas do hospedeiro (exemplos: YopH de *Y. pseudotuberculosis* e CD45, *M. fermentans* e CD4). Este mimetismo molecular poderia induzir a tolerância do hospedeiro contra alguns microrganismos, promovendo disfunção da vigilância do sistema imunológico³⁹.

Assim, as recentes publicações incriminando os microrganismos de sobrevivência intracelular, como agentes responsáveis por complicações articulares ou neurológicas, fortalecem a nossa crença da existência de uma síndrome causada por estes microrganismos que mimetizam a DL, além de poderem ser transmitidos por carrapatos, caracterizando a descoberta de uma nova zoonose ainda não relatada na literatura médica, ao qual denominamos de Síndrome Infecto-Reacional Lyme Símile.

O interesse da classe médica brasileira tem crescido bastante com relação a esta síndrome, ainda erroneamente chamada de DL, pois é crescente o número de pacientes com esta enfermidade no país. Reconhecemos que ainda é tênue a linha divisória entre esta zoonose (em pesquisa) transmitida por carrapatos, e as complicações clínicas (articulares, neurológicas) reacionais decorrentes de infecções por estes microrganismos de comportamento latente.

Contudo, acreditamos ser de fundamental importância, a criação de condições laboratoriais para o diagnóstico destas infecções, independente do formalismo das causas que originaram as enfermidades.

Informações mundiais referentes à DL avolumam-se, e certamente novos conceitos serão elaborados futuramente, com intuito de esclarecer diferenças microbiológicas, clínicas e laboratoriais, observadas em diferentes continentes. Já existem descrições da presença simultânea de borrelias e chlamydias na sinóvia de pacientes com artrite de Lyme. Questões como tempo de tratamento, grande frequência de complicações como fadiga e cansaço, mesmo nos pacientes tratados, recorrências dos sintomas, evolução clínica para cronicidade e desencadeamento de autoimunidade, ainda intrigam os pesquisadores da DL. Certamente em um futuro próximo, surgirão trabalhos científicos enfatizando o papel das co-infecções, não as transmitidas por carrapatos (babesias, ehrlichias, richettisias), que já existem, mas as causadas por estes de sobrevivência intracelular, na patogênese da DL.

Nesta fase do conhecimento da DL, achamos oportuno definirmos alguns conceitos básicos.

A DL clássica de ocorrência no Hemisfério Norte é entendida como enfermidade infecciosa causada por *B. burgdorferi* senso lato, transmitido por carrapatos do complexo *Ixodes ricinus*, que



inclui *I. dammini* e *I. pacificus* nos EUA, *I. ricinus* na Europa e *I. persulcatus* no leste europeu e Ásia.

A DL símile americana ou doença de Masters, encontrada no Sul dos Estados Unidos, é uma doença infecciosa causada pela *B. lonestari*, geneticamente semelhante à espiroqueta bovina *B. theileri*, incultiváveis em meio BSK e transmitidas por carrapatos do gênero *Amblyomma*, que causam lesão isolada de pele semelhante ao EM.

A Síndrome infecto-reacional Lyme-símile presente no Brasil, definida como doença infecciosa emergente transmitida por carrapatos do gênero *Amblyomma*, causada por múltiplos microorganismos de comportamento latente, que causam manifestações clínicas semelhantes às observadas na Doença de Lyme.

O critério diagnóstico adotado no país baseia-se em parâmetros clínicos (epidemiologia, EM ou complicação sistêmica) com confirmação laboratorial (sorologia positiva para *B. burgdorferi*). O diagnóstico é facilitado na presença do EM, porém complexo na ausência deste marcador distintivo. O exame sorológico (ELISA) para *B. burgdorferi* contribui na confirmação diagnóstica em apenas metade dos pacientes. É importante observar que, pacientes tratados com precocidade com antibióticos, ao contrário, dos medicados após três meses de evolução costumam melhorar, sem recidivas clínicas, sugerindo o caráter infeccioso da

enfermidade. Doentes medicados tardiamente após 3 meses de evolução têm recorrência em cerca de 75% dos casos.

Causa preocupação à classe médica brasileira saber da existência de doença (ou síndrome) infecciosa transmitida por carrapatos, ainda desconhecida nos seus diferentes aspectos, tratável no início, mas com grande potencial mórbido evolutivo, devido às recorrências e possibilidade de ocasionar danos seqüelares crônicos articulares e neurológicos. Ademais, a doença tem as expressões epidemiológica e clínica regionalizadas, encontradas apenas em um país-continente como o Brasil, reforçando a necessidade de se realizar pesquisas científicas adequadas à situação brasileira, assim como a difusão de conhecimentos clínicos específicos à classe médica do país.

2. Aspectos clínicos relevantes

O diagnóstico da Síndrome Infecto-Reacional Lyme-símile à exemplo da DL clássica é clínico. A síndrome evolui por estágios e, na fase inicial, o aspecto distintivo é a lesão de pele de característica expansiva em decorrência da migração das borrelíias na pele, denominada EM, que surge após um período de incubação que varia de três a 32 dias após a picada por carrapato. A lesão freqüentemente evolui como mácula ou pápula de cor vermelha, que se expande centrifugamente, formando uma grande lesão



anular de diâmetro superior a cinco centímetros, geralmente de borda externa

vermelha e parte central clara (Figuras 5 e 6).



Figura 5. Eritema migratório onde se visualiza o local da picada



Figura 6. Lesão de pele recorrente em paciente com SIRS

A lesão não é dolorosa e nem pruriginosa, raramente é vesiculada e pode apresentar-se de outras formas, como homogeneamente eritematosa ou multi

pontilhada com tendência a coalescência.

Na fase de disseminação sangüínea precoce das borrelíias, às vezes, surgem novas lesões, múltiplas e menos expansivas



chamadas de anulares secundárias. O EM é observado principalmente nos Estados Unidos em 70% dos casos, sendo que, na Europa, ocorre em menos de 50%. No Brasil, desconhecemos a frequência de pacientes que iniciam o quadro com EM, mas quando presente, a lesão de pele aguda surge em média após 10,8 dias após picada por carrapato e tem duração entre 3 a 90 dias.

Associado ao EM, surgem sintomas e sinais gerais semelhantes aos da gripe, que correspondem à disseminação sistêmica dos microorganismos, tais como febre, calafrios, cefaléia, nualgia, mialgia, artralgia, disestesia de extremidades, linfadenopatia, conjuntivite, rash malar, alteração do sono etc.

A SIRLS quando não tratada adequadamente na fase primária, pode evoluir para complicações secundárias. Neste estágio de disseminação tardia, podem aparecer novas lesões cutâneas semelhantes à lesão inicial, geralmente menos expansivas, múltiplas e sem relação com o local da picada anterior, isoladamente, ou acompanhadas de complicações sistêmicas articulares, neurológicas ou cardíacas.

A artrite na SIRLS pode aparecer semanas, meses ou anos após o contágio inicial; estar ou não acompanhada de lesão cutânea e evoluir de forma recorrente. O estudo do fluido sinovial revela processo inflamatório com predomínio de neutrófilos. A artrite no início é mono ou oligoarticular,

envolvendo grandes articulações, especialmente o joelho em 70% a 80% das vezes, com duração do surto inflamatório variando de dias a semanas, geralmente com regressão espontânea, mesmo na ausência de tratamento específico. Quando não medicados com antibióticos, os pacientes podem evoluir com recorrências, e a tendência é o surgimento de surtos cada vez mais prolongados e o envolvimento de número maior de articulações, incluindo as pequenas juntas, às vezes com simetria e rigidez matinal, simulando doença reumatóide.

Na população norte-americana, a frequência de artrite é de aproximadamente 50%, e há descrições de queixas articulares semelhantes às da síndrome de Reiter, e em cerca de 10% dos pacientes com artrite de Lyme, ocorre evolução para artrite crônica com presença de erosões e destruição articular. No Brasil a artrite, geralmente de joelho ocorre em aproximadamente 30% dos casos de disseminação precoce, frequentemente associada com queixas de mialgia ou fadiga crônica. A ocorrência de artrite na fase de disseminação tardia chega a atingir metade dos pacientes com SIRLS, havendo tendência de envolvimento poliarticular e simétrico, chegando a simular artrite reumatóide, inclusive com presença da rigidez matinal. Houve raros casos de miosite com discreta elevação enzimática e alteração eletromiográfica, que melhoraram sem necessidade de corticóides.



Em relação ao envolvimento cardíaco, os pacientes com DL clássica podem apresentar graus variados de bloqueios atrioventriculares, desenvolvendo queixas de palpitações, síncope, dispnéias aos esforços e fadiga. Relatos de outros achados incluem a miopericardite, disfunção ventricular e cardiomegalia, que são descritas por alguns autores como manifestações tardias. Existe registro na literatura, de raros relatos de casos fatais por miocardite infecciosa causada por borrelíias. Entretanto, o aspecto distintivo da doença de Lyme é o bloqueio atrioventricular, com duração limitada de três a seis semanas, e que, na maioria dos casos, regride espontaneamente, sem necessidade de marca-passo. O quadro clínico é muito semelhante ao observado na febre reumática, apesar do bloqueio atrioventricular ser mais proeminente na doença de Lyme. O comprometimento cardíaco é observado em 8% dos pacientes americanos.

No Brasil tem sido raro o achado de envolvimento cardiológico na SIRLS, sendo observado em cerca de 5% dos casos estudados, tendo sido diagnosticados pacientes com cardiomegalia e arritmias.

As manifestações neurológicas da doença de Lyme estão presentes entre 15% a 20% dos pacientes nos Estados Unidos e caracterizam-se pela tríade meningite, neurite craniana e radiculoneurite periférica sensitiva ou motora. Pode ainda manifestar-se como mielite, encefalopatia, mononeurite múltipla,

coréia e ataxia cerebelar.

O envolvimento neurológico na SIRLS é observado em 25% dos pacientes, não havendo diferenças clínicas com pacientes neurológicos do hemisfério Norte. Chama a atenção a multiplicidade do envolvimento clínico em um mesmo indivíduo, como associação da meningite com neurite periférica ou acometimento simultâneo de vários nervos cranianos.

A SIRLS à exemplo da apresentação clássica observada no hemisfério norte, pode cursar com disfunções do cognitivo, como perda de memória e atenção, mudanças na afetividade, comportamento ou padrão do sono. Outras queixas frequentes referem-se à presença de sensações parestésicas ou de edema em extremidades, fadiga importante e mialgia, sintomas resistentes ao tratamento. Esta síndrome tem interesse aos psiquiatras brasileiros, pois existem descrições de quadros depressivos extremamente graves, como tendência ao suicídio e desinteresse no aprendizado escolar.

No Brasil, como noutros continentes, é descrita uma forma de acometimento cutâneo da doença de Lyme secundária, conhecida como linfocitoma benigno, lesão de aspecto papulo-nodular, de coloração violácea, presente no lóbulo de orelhas ou mamilos, constituída histologicamente por linfócitos B. Esta condição clínica já foi encontrada no país, sendo reconhecida mais pelos dermatologistas.



Complicações terciárias ou tardias da doença de Lyme ocorrem anos após o contágio inicial, e são caracterizadas pelo desenvolvimento de artrite crônica; lesão cutânea denominada acrodermatite crônica atrófica, encontrada com mais frequência na Europa e associada à infecção pela *B. afzelii*; e alterações neurológicas semelhantes às neuropatias crônicas degenerativas. Estas alterações crônicas são de difícil diagnóstico no país, pois fenômenos autoimunes frequentemente presentes nestas condições clínicas, interferem nos exames sorológicos para identificação de anticorpos contra *B. burgdorferi* *sensu stricto*.

A acrodermatite crônica atrófica é lesão cutânea de aparecimento tardio, semelhante à esclerodermia, observada com mais frequência na Europa, e a sua evolução é dividida em duas fases. No estágio inflamatório, há nódulos ou placas eritematosas de centro claro, que se desenvolvem nas extremidades distais dos membros e geralmente de localização bilateral. Após semanas ou meses, na segunda fase, a pele assume aspecto atrófico, semelhante a “papel de cigarro”, havendo hipo ou hiperpigmentação local, às vezes com aspecto escamoso, acompanhado de dor, prurido e parestesias.

No Brasil, não há relato de acrodermatite crônica, mas outras alterações cutâneas têm sido reportadas, como o desenvolvimento de paniculite localizado em

pernas e braços, descrito em menino que sofreu picadas de carrapatos e que desenvolveu sorologia positiva para borreliose. No Estado de Mato Grosso do Sul, em casuística de 16 casos, foi descrito dois pacientes que evoluíram com lesão de pele semelhante à esclerodermia, confirmados através da biópsia de pele, que mostrou aumento no depósito de colágeno na derme. Na Europa, pacientes com esclerodermia localizada tem apresentado sorologia positiva para borreliose de Lyme.

O tratamento da SIRLS é semelhante ao recomendado nos EUA e Europa, porém um pouco mais prolongado no intuito de prevenir recorrências. Na fase inicial indicase o emprego de doxiciclina na dosagem de 100 mg, duas vezes ao dia, durante mínimo de 30 dias. No caso de crianças opta-se pelo emprego de amoxicilina na dosagem de 250 a 500mg três vezes ao dia pelo mesmo período. Pacientes com manifestações neurológicas ou recorrências podem ser medicados com penicilina cristalina 15-20 milhões de U/dia ou ceftriaxone 2g/dia por 21 dias.

3. Critério Diagnóstico

Devido às dificuldades de isolamento do microorganismo, o critério diagnóstico adotado no serviço de Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo é semelhante ao do Centers of Disease Control,



em Atlanta, e baseia-se na presença de queixa clínica (EM ou pelo menos uma das complicações sistêmicas) associado à sorologia positiva para *B. burgdorferi* (cepa G 39/40, de origem americana), realizados através do ELISA indireto ou WB, e na epidemiologia, chamados de parâmetros maiores. Além disso, foi introduzida a valorização de parâmetros menores, os quais também são importantes no diagnóstico da doença.

Parâmetros maiores

- Epidemiologia
- EM ou Manifestação Sistêmica
- Sorologia positiva para *B. burgdorferi*

Parâmetros menores

- Recorrência
- Fadiga crônica, mialgia, artralgia, parestesia das extremidades
- Identificação de “Espiroquetídeos” (campo escuro, Giemsa, Panótico)

Definimos como caso positivo a presença de 3 critérios maiores ou de 2 parâmetros maiores e 2 menores.



4. Referências

- 1- STEERE AC, MALAWISTA SE, SNYDAN DR. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Rheum* 1977; 20:7-17.
- 2- STEERE AC. -Lyme disease. *N Engl J Med* 2001; 345(2):115-25
- 3- YOSHINARI NH, BARROS P JL, CRUZ FCM, OYAFUSO LK, MENDONÇA M, BAGGIO D, YASSUDA P, COSSERMELLI W. Clínica e sorologia da doença de Lyme no Brasil. *Rev Bras Reumatol (Supl)*1992; 32:57
- 4- YOSHINARI NH, OYAFUSO LK, MONTEIRO FGV, BARROS P JL,. Doença de Lyme . Relato de um caso observado no Brasil. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo*. 1993; 47:170-1
- 5- YOSHINARI NH, STEERE AC, BARROS P JL, CRUZ FCM, MENDONÇA M, OYAFUSO LK, LEVY L, COSSERMELLI W. Lyme disease in Brazil: Report of five cases. *Rev Esp. Reumatol (Suppl)* 1993; 20:156
- 6- BARROS P JL, LEVY LH, MONTEIRO FGV, YOSHINARI NH. Doença de Lyme. Acometimento cutâneo e tratamento das fases iniciais. *AMB Rev Assoc Med Brasil*. 1993; 39:170-172
- 7- YOSHINARI NH, BARROS P JL, YASSUDA P, BAGGIO D, STEERE AC. Estudo epidemiológico da doença de Lyme no Brasil. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo*.1992; 47:71-5.
- 8- YOSHINARI NH, BARROS P JL, BONOLDI VLN. Perfil da borreliose de Lyme no Brasil. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo*. 1997; 52:111-17.
- 9- COSTA IP, Yoshinari NH, BARROS P JL. Doença de Lyme em Mato Grosso do Sul: Relato de três casos incluindo o primeiro relato de meningite de Lyme no Brasil. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo*.1997; 51:253-57.
- 10- YOSHINARI NH, COSTA IP. Doença de Lyme. In Yoshinari NH & Bonfá ESD, editores. *Reumatologia para o clínico*. 1ª edição. Editora Roca;2000. p.131-137.
- 11- YOSHINARI NH, BARROS P JL, GAUDITANO G, FONSECA AH. Report of 57 cases of Lyme-like disease (LLD) in Brazil. *Arthritis Rheum. (Suppl)* 1999; 43:S188.
- 12- COSTA IP, BONOLDI VLN, YOSHINARI NH. Perfil clínico e laboratorial da Doença de Lyme-símile no Estado de Mato Grosso do Sul: análise de 16 pacientes. *Rev Bras Reumatol* 2001;41:142-150.
- 13- PIRANA S, YOSHINARI NH, BENTO RF, SILVEIRA JAM. Paralisia facial e surdez súbita bilateral na doença de Lyme. *Rev Bras Otorrinol*, 1996; 62:500-502.
- 14- MANTOVANI, E. Padronização do Western Blotting para *Borrelia burgdorferi* no líquido cefalorraquidiano de pacientes com Doença de Lyme-símile no Brasil. Monografia apresentada ao Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas (UniFMU) para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina. São Paulo, 2004.
- 15- YOSHINARI NH, BONOLDI VLN, BARROS-BATTESTI DM, SCHUMAKER TTS. Doença de Lyme-símile no Brasil. *Rev Bras Reumatol*. 1999; 39(2):57-8.
- 16- BARROS-BATTESTI DM, YOSHINARI NH, BONOLDI VLN, GOMES AC. Parasitism by *Ixodes didelphidis* and *I. loricatus* (Acari:Ixodidae) on small wild mammals from an Atlantic Forest in the State of São Paulo, Brazil. *J Med Entomol*, 2000; 37(6):820-7.
- 17- COSTA IP, BONOLDI VLN, YOSHINARI NH. Search for *Borrelia* sp in ticks from potential reservoir in an urban forest in the State of Mato Grosso do Sul, Brazil: a short report. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2002; 97(5): 631-35
- 18- YOSHINARI NH, STEERE AC, COSERMELLI W. Revisão da borreliose de Lyme. *AMB Rev Assoc Med Brasil*, 1989; 35(1):34-8.
- 19- BARROS, P J L. Caracterização clínica e laboratorial da Doença de Lyme no Brasil, através de métodos imunológicos e Reação em Cadeia de Polimerase. São Paulo, 2000. Dissertação (Doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
- 20- YOSHINARI NH, GAUDITANO G, BONOLDI VLN, BARROS P JL, NOVAES GS, SIMIS DRC, MARTINS DD, POLES MM. Síndrome da doença de Lyme-símile e manifestações cutâneas. *Rev Bras Reumatol* 1999, 39(2):65-69.
- 21- DINERMAN H, STEERE AC. Lyme disease associated with fibromialgia. *Ann Intern Med* 1992; 117:281-5.



- 22- BONOLDI VLN. Estudo da resposta linfoproliferativa aos antígenos da *Borrelia burgdorferi* nos pacientes com Doença de Lyme símile na população brasileira. 2001 Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências; 108 pp
- 23- BAS,S; SCIEUX, C; VISCHER,T.L. Different humoral immune response to *Chlamydia trachomatis* major outer membrane protein variable domains I and IV in *Chlamydia*-infected patients with or without reactive arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42:942-7.
- 24- KUIPERS, J.G; JURGENS-SAATHOFF,B; BIALOWONS,A ; WOLLENHAUPT, J; KOHLER, L; ZEIDLER, H. Detection of *Chlamydia trachomatis* in peripheral blood leukocytes in reactive arthritis by PCR. *Arthritis Rheum* 1998;41:1894-95.
- 25- INMAN, R.D; CHIU, B. Synoviocyte-packaged *Chlamydia trachomatis* induces a chronic aseptic arthritis. *J Clin Invest* 1998; 102:1776-82.
- 26- GERARD, H.C; BRANIGAN, P.J; SCHUMACHER, H.R.Jr; HUDSON, A.P. Synovial *Chlamydia trachomatis* in patients with reactive arthritis/Reiter's syndrome are viable but show aberrant gene expression. *J Rheumatol* 1998; 25:734-42.
- 27- BEUTLER, A.M; WHITTUM-HUNDSON, J.A; NANAGARA, R.;SCHUMACHER, H.R, HUDSON, A.P. Intracellular location of inapparently infection *Chlamydia* in synovial tissue from patients with Reiter's syndrome. *Immunol Res* 1994;13:163-71.
- 28- BRANIGAN, P.J; GERARD, H.C; HUDSON, A.P; SCHUMACHER, H.R. Jr; PANDO, J. Comparison of synovial tissue and synovial fluid as the source of nucleic acids for detection of *Chlamydia trachomatis* by polymerase chain reaction. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 17 40-6.
- 29- KOEHLER, L; NETTELNBREKER, E; HUDSON, A.P; OTT, N; GERARD, H.C; BRANIGAN, P.J; ET AL. Ultrastructural and molecular analyses of the persistence of *Chlamydia trachomatis* serovar K in human peripheral blood monocytes. *Microbiol Pathogenesis* 1997; 22:133-42.
- 30- NANAGARA, R; LI, F; BEUTLER, A; HUDSON, A; SCHUMACHER, H.R.Jr. Alteration of *Chlamydia trachomatis* biologic behaviour in synovial membranes. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1410-17.
- 31- MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; KOBAYASHI, G. S.; PFALLER, M.A. *Microbiologia Médica*. Ed. Guanabara Koogan, 4ª edição, cap. 44; 393-394.
- 32- NICOLSON, G.L.; GAN, R.; HAIER, J. Multiple co-infections (*Mycoplasma*, *Chlamydia*, human herpes virus-6) in blood of chronic fatigue syndrome patients: association with signs and symptoms. *APMIS*, 2003 Vol. 111: 557-66
- 33- MORGAN,M; NATHWANI,D. Facial palsy and infection: the unfolding story. *Clin Infect Dis* 1992, 14:263-271
- 34- NIJS, J.; NICOLSON, G.L.; BECKER, P.; COOMANS, D.; MEIRLEIR, K. High prevalence of *Mycoplasma* infections among European chronic fatigue syndrome patients. Examination of four *Mycoplasma* species in blood of chronic fatigue syndrome patients. *FEMS Immunology and Medical Microbiology*, 2002 Vol. 34 (3): 209-214
- 35- NICOLSON, G.L.; NASRALLA, M.Y.; HAIER,J.; ERWIN, R.; NICOLSON, N.L.; NGWENYA,R. *Mycoplasmal Infections in Chronic Illnesses: Fibromyalgia and Chronic Fatigue Syndromes, Gulf War Illness, HIV-AIDS and Rheumatoid Arthritis*. *Medical Sentinel*, 1999 Vol. 4 (5): 172-175, 191.
- 36- HAIER, J.; NASRALLA, M.; FRANCO, A. R.; NICOLSON, G.L. Detection of mycoplasmal infections in blood of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 1999 Jun, 38 (6):504-9.
- 37- JOHNSON, S.; SIDEBOTTOM, D.; BRUCKNER, F.; COLLINS, D. Identification of *Mycoplasma fermentans* in Synovial Fluid Samples from Arthritis Patients with Inflammatory Disease. *Jornal of Clinical Microbiology*, 2000 Vol.38 (1):90-93
- 38- ESKOW, E; ADELSON, M. E.; RAO, R. V. S.; MORDECHAI, E. Evidence for Disseminated *Mycoplasma fermentans* in New Jersey Residents with Antecedent Tick Attachment and Subsequent Musculoskeletal Symptoms. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2003; 9(2):77-87.
- 39- SIBILIA, J; LIMBACH, F-X. Reactive arthritis or chronic infectious arthritis? *Annals of the Rheumatic Diseases*

