

DOENÇA DE LYME-SÍMILE BRASILEIRA OU SÍNDROME BAGGIO-YOSHINARI: ZONOSE EXÓTICA E EMERGENTE TRANSMITIDA POR CARRAPATOS

NATALINO HAJIME YOSHINARI^{1*}, ELENICE MANTOVANI², VIRGÍNIA LUCIA NAZARIO BONOLDI³, ROBERTA GONÇALVES MARANGONI⁴, GIANCARLA GAUDITANO⁵

Trabalho realizado no laboratório de Investigação em Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (LIM-17 HCFMUSP), São Paulo, SP

RESUMO

A Doença de Lyme (DL) é uma zoonose frequente no hemisfério Norte e considerada uma enfermidade infecciosa causada por espiroquetas do complexo *Borrelia burgdorferi sensu lato* e transmitida pela picada de carrapatos do grupo *Ixodes ricinus*. Os primeiros casos semelhantes à DL no Brasil foram descobertos, em 1992, em irmãos que após serem picados por carrapatos desenvolveram eritema migratório, sintomas gripais e artrite. Criteriosa análise da casuística brasileira, mostrou que os aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais no país, divergiam bastante dos exibidos pelos pacientes com DL nos Estados Unidos da América e Eurásia. Não foram encontrados carrapatos do complexo *Ixodes ricinus* hematófago ao homem nas áreas de risco; a enfermidade no país é recorrente; a *Borrelia burgdorferi* jamais foi isolada no Brasil e os ensaios sorológicos específicos exibem positividade baixa e oscilante. Além disso, o exame do sangue periférico dos pacientes quando analisados à microscopia eletrônica exhibe estruturas sugestivas de *Mycoplasma spp*, *Chlamydia spp* e bacteroides. Na verdade, estas estruturas podem representar as formas latentes das espiroquetas (forma L ou bactérias desprovidas de parede), adaptadas a sobreviver em condições inóspitas em hospedeiros vertebrados e invertebrados. Assim, a zoonose presente no país recebeu a denominação de Síndrome *Baggio-Yoshinari* e definida como: “Enfermidade infecciosa nova e emergente brasileira, transmitida por carrapatos não pertencentes ao complexo *Ixodes ricinus*, causada por espiroquetas na sua morfologia atípica e latente, que origina manifestações clínicas semelhantes às observadas na DL, exceto pela ocorrência de recidivas clínicas e desordens autoimunes”.

UNITERMOS: Doença de Lyme. *Borrelia burgdorferi*. Formas L. Espiroqueta. Doenças transmitidas por carrapatos.

*Correspondência:

Av. Dr. Arnaldo, 455 - 3º andar - sala 3184
CEP: 01246-903
Tel: (11) 3061-7496
yoshinari@lim17.fm.usp.br

DOENÇA DE LYME

A Doença de Lyme (DL) foi descoberta em 1975 na comunidade de Old Lyme, EUA, ao reportar casos sugestivos de artrite idiopática juvenil, antecedidos por picada de carrapatos e formação de lesão de pele denominada eritema migratório (EM) ¹. O agente etiológico da DL foi identificado em 1982 por Willy Burgdorfer sendo denominado *Borrelia burgdorferi* ². Contudo, convém lembrar que pesquisadores europeus já conheciam diferentes aspectos da enfermidade desde o início do século XX ³⁻⁵.

Define-se a DL como zoonose encontrada nos EUA e Eurásia, transmitida por carrapatos do complexo *Ixodes ricinus*, causada por espiroquetas do complexo *Borrelia burgdorferi sensu lato*,

constituída pela *B. burgdorferi sensu stricto* encontrada nos EUA e Eurásia e a *B. garinii* e *B. afzelii* observadas na Europa, que causam inúmeras manifestações clínicas sistêmicas. Esta diversidade etiológica é responsável pelas diferenças clínicas e laboratoriais regionais, como maior frequência do EM e comprometimento articular nos EUA ⁶. Existe ainda, uma apresentação conhecida como doença de Masters ou STARI (*Southern Tick Associated Rash Illness*) ⁷, identificada no sul dos EUA, caracterizada pelo desenvolvimento de *rash* semelhante ao EM, na ausência de sintomatologia sistêmica, sendo causada por borrelia incultivável, conhecida como *Borrelia lonestari* e transmitida pelo *Amblyomma americanum*.

A DL evolui por estágios. Na fase aguda, pode surgir o

1. Livre-docente - Professor associado da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP, São Paulo, SP
2. Bacharel em Biomedicina; doutoranda em Ciências Médicas - Pós-graduanda da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP, São Paulo, SP
3. Mestre em Fisiopatologia Experimental; doutora em Ciências Médicas - Biologista do LIM17 – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP, São Paulo, SP
4. Médica; doutoranda em Ciências Médicas - Pós-graduanda da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP, São Paulo, SP
5. Médica; doutora em Medicina - Médica assistente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP, São Paulo, SP

EM, sintomas compatíveis à influenza, tais como febre baixa, calafrios, mialgia, artralgia, cefaleia, adenomegalia e elevação transitória de enzimas hepáticas. Neste estágio, podem aparecer novas lesões menos expansivas e disseminadas, conhecidas como eritema anular secundário.

O estágio secundário surge dias ou meses após o contágio inicial e caracteriza-se pelo aparecimento de complicações articulares, neurológicas e cardíacas.

A síndrome pós-DL ou TAPOS (*Tick Associated Poly-Organic Syndrome*) é uma entidade clínica observada nos EUA, bastante controversa e indefinida, que surge nos pacientes com DL tratados com antibióticos. Caracteriza-se pelo desenvolvimento de sintomas persistentes, com duração superior a seis meses, como mialgia, artralgia, dor radicular, disestesias, sintomas neurocognitivos e intensa fadiga⁸.

A confirmação diagnóstica da DL no hemisfério Norte é basicamente sorológica, já que a cultura é um procedimento demorado e improdutivo e a PCR é pouco empregada, pois só identifica casos em que borrelíias estão circulantes ou depositadas em tecidos.

O tratamento da DL baseia-se no emprego de antibióticos. No hemisfério Norte não é aceito a persistência de espiroquetas no hospedeiro após uso adequado de antibióticos. Assim não se admite a hipótese de recorrência clínica e novo tratamento com antibióticos com exceção de recidivas articulares que são interpretadas como manifestações de autoimunidade. Neste sentido, a denominação DL crônica é empregada para designar casos clínicos de diagnóstico tardio, que não foram tratados precocemente com antibióticos.

Histórico da pesquisa da DL no Brasil

A pesquisa da DL no Brasil teve início em 1989⁹. Após intensa divulgação do tema à classe médica brasileira, foram identificados os primeiros casos da enfermidade em 1992¹⁰.

A medida que novos pacientes foram descobertos, verificou-se grandes diferenças entre a DL descrita no hemisfério Norte e no Brasil¹¹⁻¹⁴. Do ponto de vista epidemiológico, não se identificavam carrapatos do complexo *Ixodes ricinus* hematófago para o homem nas áreas de risco, considerados vetores transmissores preferenciais da DL. Clinicamente, apesar da ocorrência do clássico EM e das complicações sistêmicas habituais encontradas na DL, a enfermidade brasileira cursava com recorrências, especialmente se o tratamento com antibióticos era introduzido após três meses do início da infecção. Laboratorialmente, em nenhum momento foi isolado bactérias do complexo *Borrelia burgdorferi* sensu lato nos fluidos biológicos e em tecidos. A pesquisa de anticorpos contra *Borrelia burgdorferi* de origem americana ou europeia, embora relevante para o diagnóstico, revelava títulos baixos e oscilantes, desaparecendo rapidamente no sangue ou líquido cefalorraquidiano. Os doentes no Brasil também exibem alta frequência de autoanticorpos dirigidos contra diferentes constituintes celulares.

Assim, a enfermidade identificada no país passou a receber inúmeras denominações como DL-símile, Síndrome Infecto-Reacional Lyme-símile (SIRLS)¹⁵ ou Doença de Lyme-símile Brasileira com intuito de diferenciá-la da clássica DL.

Pesquisas realizadas no laboratório de Investigação em Reumatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina

da Universidade de São Paulo (LIM-17 HCFMUSP) mostraram a ocorrência de microorganismos com estruturas morfológicas semelhantes a *Mycoplasma* spp, *Chlamydia* spp e espiroquetídeos sem flagelos no sangue periférico de doentes com SIRLS, quando visualizados à Microscopia Eletrônica (ME)¹⁵.

No entanto, uma vez que a frequência de sorologias positivas para os microorganismos citados foi semelhante nos indivíduos com SIRLS e no grupo controle e os testes Moleculares foram negativos para *Mycoplasma* spp e *Chlamydia* spp (Yoshinari NH, Mantovani E - Relatórios FAPESP processos n° 05/56166-8 e 06/54837-5 - dados não publicados), foi sugerido com bases em informações da literatura médica que estas diferentes estruturas de morfologia atípica representariam variações morfológicas de espiroquetas latentes^{16,17}.

Supondo-se que o agente etiológico da SIRLS seja uma *Borrelia* de morfologia atípica, a descoberta ganha significado especial pois, na literatura médica jamais se descreveu enfermidades causadas por espiroquetas nesta apresentação morfológica. Em geral, as bactéria na forma L são consideradas não-patogênicas e, do ponto de vista morfológico, são idênticos aos micoplasmas^{18,19}, ou seja, são desprovidos de parede celular.

Sabe-se que as espiroquetas sofrem transformações estruturais, assumindo formas de cistos ou corpos densos, quando as bactérias são submetidas a condições desfavoráveis de cultivo, como nas mudanças de nutriente, pH, presença de antibióticos. Ocorre retorno destas estruturas latentes à morfologia espiralada habitual quando as condições de cultivo melhoram^{16,17}. No Brasil, em nenhum momento, conseguiu-se o isolamento de espiroquetas na apresentação espiralada em materiais biológicos provenientes de pacientes com SIRLS mesmo utilizando meios de cultivo próprios para este microorganismo (BSK).

Assim, baseado nas pesquisas no LIM-17 do HCFMUSP, nasceu a concepção de uma nova zoonose, que imita a DL, tipicamente brasileira, causada por espiroquetas, possivelmente borrelíias, que conservam permanentemente a forma atípica, tanto nos hospedeiros vertebrados como nos invertebrados. Este conceito de infecção causada por espiroquetas na morfologia latente consegue justificar as inúmeras particularidades observadas na SIRLS, como dificuldade de cultivo do agente etiológico em meio BSK; ausência de espiroquetas na apresentação espiralada helicoidal típica; baixa resposta imunológica contra a *Borrelia burgdorferi* nos pacientes com SIRLS; frequentes recorrências clínicas e o surgimento de distúrbios imuno-alérgicos.

A classe médica brasileira deve ser informada de que não existem no Brasil relatos conclusivos da ocorrência da DL com as características clínico-laboratoriais encontradas no hemisfério Norte. Por outro lado, deve estar alerta para a existência de uma zoonose transmitida por carrapatos, de natureza grave e altamente mórbida. Tem caráter inicial infeccioso, quando não reconhecido e tratado precocemente, desenvolve complicações sistêmicas recorrentes ao longo da sua evolução, determinando o surgimento de enfermidades crônicas, especialmente neurológicas e articulares, acompanhadas de manifestações de autoimunidade.

No intuito de desvincular esta zoonose brasileira da DL, objetivando incentivo às pesquisas e a difusão desta enfermidade emergente à classe médica brasileira, mudou-se a nomenclatura para Síndrome Baggio-Yoshinari (SBY)²⁰.

SÍNDROME BAGGIO-YOSHINARI

Definição

Enfermidade de origem infecciosa, transmitida por carrapatos dos gêneros *Amblyomma* e/ou *Rhipicephalus*, causada por espiroquetas do complexo *Borrelia burgdorferi* sensu lato de morfologia atípica e incultivável (Yoshinari NH, Mantovani E - Relatórios FAPESP processos nº 05/56166-8 e 06/54837-5 - dados não publicados), que determina complicações sistêmicas e recorrentes, incluindo desordens imunológicas, ao longo da prolongada evolução clínica.

Etiologia

A Síndrome Baggio-Yoshinari (SBY) é causada por espiroquetas de morfologia incompleta e latente, não espiraladas, que se assemelham a *Mycoplasma* spp, *Chlamydia* spp e bacteroides¹⁵. São incultiváveis em meios aeróbicos e anaeróbicos, incluindo o meio BSK adequado para crescimento de borrelias. Tem crescimento lento e momentâneo em meio conhecido como SP4 (Figura 1), ideal para desenvolvimento de Mollicutes do gênero *Spiroplasma*, que são bactérias dotadas de movimento, sem parede e com membrana celular rica em colesterol. Essas estruturas que se assemelham às espiroquetas têm capacidade de invadir células endoteliais *in vitro* (Figura 2).

Ao analisar o sangue periférico dos pacientes com SBY em microscopia de campo escuro, cerca de 90% exibem estruturas móveis que lembram espiroquetas. Porém estes microorganismos estão presentes também em cerca de 20% dos indivíduos normais. Estas estruturas quando analisadas à ME, exibem formações que lembram bacteroides longos não-flagelados, cistos e corpos densos, que, na verdade, seriam variações morfológicas de espiroquetas patogênicas adaptadas à sobreviver em hospedeiros vertebrados e invertebrados no Brasil¹⁵.

As espiroquetas estruturalmente modificadas, em razão da

deleção ou repressão gênica, expressam menos lipoproteínas da membrana externa (Osp) e flagelos periplásmicos, tornando-os resistentes à ação de anticorpos e antibióticos, além de suscitar menor resposta imunológica por parte do hospedeiro. Ao invadirem células como as endoteliais, estas espiroquetas latentes defendem-se melhor das agressões externas e são capazes de causar sintomas clínicos recorrentes.

As estruturas visualizadas à análise pela ME em indivíduos normais, lembram micoplasmas, e possivelmente traduzem a circulação sanguínea de bactérias saprófitas de diferentes espécies na apresentação de forma L (*cell wall deficient bacteria*), em geral não patogênicas.

Ensaio de Biologia Molecular como a PCR falham na identificação de *B. burgdorferi*, ao se utilizar *primers* identificadores de DNA de flagelos e proteínas de membrana externa (Osp)¹². No momento, pesquisas no LIM-17 HCFMUSP tentam encontrar outros marcadores gênicos, como os *primers* identificadores de genes responsáveis por estruturas internas (ex: gancho flagelar), na esperança de que estejam preservados mesmo nas formas atípicas de espiroquetas.

Vetores

Pesquisas de campo realizadas em localidades onde houve casos de SBY, mostraram a ocorrência de carrapatos pertencentes às espécies *Amblyomma cajennense* e *Ixodes loricatus*²¹. Acredita-se que o carrapato transmissor das espiroquetas ao homem seja o *A. cajennense*, pois além de picar o homem, já se verificou o desenvolvimento da SBY após a picada acidental por esta espécie de carrapato.

Carrapatos da espécie *Rhipicephalus microplus* não podem ser descartados. Foi observada coexistência de anticorpos para *B. burgdorferi* e *Babesia bovis* em doentes com SBY, sendo este carrapato o agente responsável pela transmissão da babesiose em bovinos²². Outros artrópodes como moscas, mosquitos e

Figura 1 - Crescimento de estruturas sugestivas de espiroquetas após inoculação de sangue de paciente com SBY em meio de cultura SP4. Visualização em microscopia de campo escuro. Aumento 400X

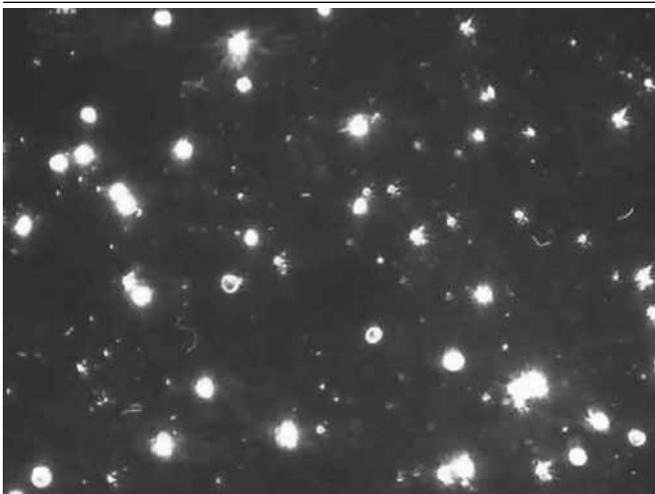
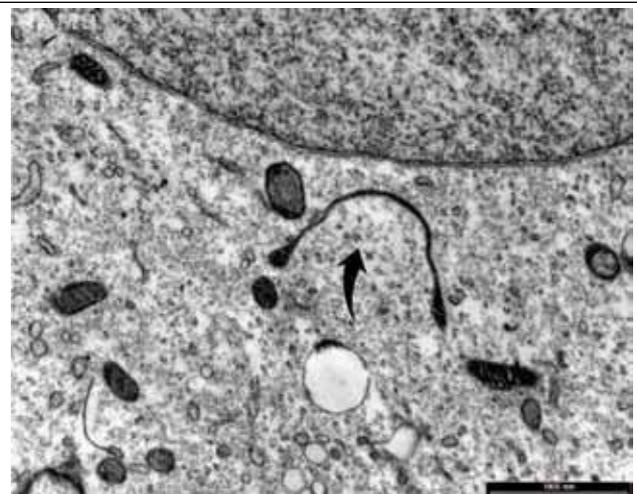


Figura 2 - Visualização de espiroquetídeo no interior de célula endotelial após inoculação da suspensão de espiroquetídeos cultivados em meio SP4. Aumento de 15000X



piolhos também podem estar envolvidos no ciclo epidemiológico da SBY.

Salienta-se que nas áreas geográficas estudadas não se encontrou carrapatos do complexo *Ixodes ricinus*, vetores responsáveis pela transmissão da DL clássica nos EUA e Eurásia^{21,23}.

A biodiversidade brasileira de animais reservatórios e carrapatos, assim como diferenças climáticas, seriam os fatores implicados no surgimento de espiroquetas latentes, possivelmente borrelíias, na apresentação cística, muito diferente dos microorganismos espiralados encontrados no hemisfério Norte.

Reservatórios e hospedeiros

Pesquisas de campo em áreas de ocorrência da SBY confirmam a presença de roedores silvestres e marsupiais, potenciais animais reservatórios no Brasil, muitas vezes contaminados com espiroquetídeos, que igualmente não se desenvolvem em meios de culturas habituais e não são identificados pelo PCR, a exemplo do que ocorre em carrapatos e doentes com SBY²³.

Particularmente no Estado de Espírito Santo, existe importante associação entre a ocorrência de casos de SBY e presença de capivaras, sugerindo que carrapatos que parasitam estes roedores possam participar no ciclo epidemiológico da SBY. Igualmente importante é o desenvolvimento de sintomas clínicos da SBY após contato com animais domésticos como cavalos, cachorros e bovinos.

Quadro clínico

No Brasil, os pacientes são diagnosticados no seu estágio inicial ou latente (recorrência). Na fase aguda, aleatoriamente definida como enfermidade com menos de três meses de evolução após picada por carrapatos, nota-se que em cerca de 50% surge lesão macular ou papular, de crescimento centrífugo, de bordas eritematosas e centro mais claro, no local da picada, chamada de eritema migratório (EM)^{11,13}. Outras vezes, a lesão é homogeneamente avermelhada e noutras situações, aparece pelo coalescimento de múltiplas e minúsculas lesões puntiformes.

O período de incubação entre a picada e o desenvolvimento da lesão, em média é de 10 dias, mas pode variar de três dias a semanas^{10,11,13}. A lesão de pele costuma durar em média 30 dias, havendo casos em que o EM persiste por vários meses. Na fase de disseminação dos microorganismos, ocorre surgimento de febre e outros sintomas *flu-like*. Neste estágio, podem aparecer novas lesões de pele, múltiplas e menos expansivas que a inicial, chamadas de anulares secundárias.

Quando o tratamento convencional com antibióticos não é iniciado até dias ou semanas após o contágio inicial, complicações secundárias como as recidivas cutâneas, neurológicas, articulares e cardíacas podem se desenvolver. No Brasil, as complicações articulares e neurológicas ocorrem em aproximadamente 35% dos casos e as cardíacas em 5%^{10,11,14}. A artrite é geralmente de grandes articulações, especialmente de joelhos, com padrão de oligoartrite. O surto inflamatório dura de semanas a meses, a biópsia da sinóvia revela inflamação inespecífica e o fluido sinovial exibe elevado número de

leucócitos. Surto inicial de artrite tendem a regredir espontaneamente, mas nas fases de recidivas, existe a tendência ao desenvolvimento de poliartrite de caráter contínuo, sem períodos de melhora, lembrando manifestações articulares da artrite reumatoide.

O quadro neurológico da SBY, a exemplo da DL, é caracterizado pela tríade: meningite linfomonocitária, neurite craniana e radiculopatia periférica, podendo haver casos de encefalite e/ou encefalomielite²⁴.

A manifestação característica do envolvimento cardíaco é a arritmia, que pode durar meses e costuma não necessitar de implantação de marca-passo.

Aspecto clínico distintivo da SBY é a alta frequência de recidivas, especialmente quando os doentes não são diagnosticados e tratados precocemente na fase aguda. Importante salientar que, episódios de recorrências geralmente não são diagnosticados pelos médicos, pois os dados epidemiológicos ocorridos no passado não são inquiridos ou associados com sintomas atuais. Ademais, manifestações cutâneas e sintomas *flu-like* tendem a desaparecer ao longo da prolongada evolução clínica, dificultando ainda mais os casos arrastados de SBY. Apesar das dificuldades, o médico ante a um paciente suspeito de SBY em fase latente, deve estar atento e interrogar sobre acontecimentos ocorridos há anos ou décadas como: histórico prévio de picada por carrapatos, convivência anterior nas matas com animais silvestres e episódios progressivos de febre sem etiologia definida, lesões de pele (EM, lesão anular secundária), artrite, meningite, neuropatias cranianas ou periféricas, uveíte, distúrbios psiquiátricos etc.

Descreve-se a seguir, as principais manifestações clínicas observadas na SBY:

- 1- Cutâneas: eritema migratório (Figura 3), eritema anular secundário, linfocitoma benigno²⁵, acrodermatite crônica atrófica¹⁵, paniculite¹⁵ e lesões de pele semelhantes à esclerodermia no local inicial da picada²⁶.
- 2- Ósteo-musculares: artrite, artralgia, miosite, Síndrome da Fadiga Crônica (SFC). Esta síndrome é definida como cansaço físico ou mental com duração superior a seis

Figura 3 - Eritema migratório em paciente com SBY



meses que não melhora com repouso e é exacerbado por atividades físicas. Define-se SFC na presença de quatro dos seguintes sintomas: fadiga prolongada, cefaleia, mialgia, diminuição de memória ou concentração, artralgia, dor de garganta, adenomegalia cervical e distúrbio do sono.

- 3- Neurológicas: meningite linfomonocitária; neurite de nervos cranianos (paralisia facial, diplopia, surdez, disfagia, dislalia, nevralgia do trigêmeo); radiculopatias periféricas sensitivo-motoras; síndrome de Guillain-Barré; mononeurite multiplex, convulsões, encefalomielite, encefalopatia, disfunção esfinteriana²⁴.
- 4 - Distúrbios cardíacos como arritmias e insuficiência cardíaca por cardiomegalia^{12,14,27}.
- 5 - Distúrbios psiquiátricos como depressão grave, tentativas de suicídio, síndrome do pânico, transtorno bipolar, esquizofrenia²⁴.
- 6 - Distúrbios de adequação social como fuga de escolas, busca de isolamento, abandono de empregos²⁴.
- 7 - Distúrbios oculares intrínsecos como uveíte, coriorretinite e arterite retiniana²⁸.
- 8 - Distúrbios do cognitivo que incluem diminuição de memória, dificuldade de expressão, distúrbios do sono, dificuldades de concentração, memorização ou raciocínio²⁴.
- 9 - Disfunções imuno-alérgicas como maior sensibilidade a drogas e alimentos, urticárias e sintomas graves como edema angioneurótico adquirido²⁹.

Diagnóstico

O diagnóstico da SBY é essencialmente clínico e o LIM-17 do HCFMUSP preconiza um guia diagnóstico baseado na presença de parâmetros maiores e menores (Tabela 1)¹⁵.

Tabela 1 - Critério diagnóstico para SBY adotado pela disciplina de Reumatologia, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da USP. Considera-se positivo quando o paciente apresenta três parâmetros maiores ou dois maiores e dois menores¹⁵.

PARÂMETROS MAIORES

- Epidemiologia compatível quando do início da infecção: picada, visita às áreas de risco, visualização de carrapatos no ambiente ou animais, animais doentes no local.
- Sorologia positiva para *Borrelia burgdorferi* (ELISA ou WB) nos padrões adotados no LIM-17 HCFMUSP.
- Clínica pertinente: EM ou complicação sistêmica (articular, neurológica, cardíaca ou ocular)

PARÂMETROS MENORES

- Episódios de recorrência
- Visualização de espiroquetídeos à microscopia de campo escuro.
- Síndrome da Fadiga crônica.

Os dados laboratoriais devem ser interpretados com cuidado. Exames que indicam atividade inflamatória aguda como a velocidade de hemossedimentação, proteína C reativa e mucoproteínas podem estar negativos, mesmo na vigência de processos inflamatórios como artrite, meningite ou neurite²⁹. Esta dissociação clínico-laboratorial é um aspecto importante da SBY e mostra, indiretamente, o quanto os microorganismos latentes estão adaptados ao hospedeiro. Enfermos com anemia, leucopenia, elevação de transaminases ou bilirrubinas podem ter coinfeções com outras zoonoses transmitidas por carrapatos como a babesiose e a ehrlichiose. Doentes que desenvolvem torpor, confusão mental ou coma, na vigência de exantema cutâneo, devem ser pesquisados para rickettsioses, como a febre maculosa brasileira ou novas rickettsioses ditas brandas, causadas por *Rickettsia parkeri*, *R. amblyommii*, *R. felis*, *R. bellii*, *R. rhipicephali*.

O procedimento sorológico para demonstrar anticorpos anti-*Borrelia burgdorferi* foi modificado no LIM 17 HCFMUSP³⁰⁻³² e o médico deve estar atento ao fato de que os títulos dos ensaios no país são baixos e flutuantes com riscos de se encontrar casos falso-positivos e negativos. Na falta de um isolado brasileiro, emprega-se a *Borrelia burgdorferi* cepa G39/40 de origem americana nos ensaios sorológicos (ELISA e Western-blotting). Dentre as enfermidades que cursam com sorologia falso-positiva temos a sífilis; leishmaniose visceral; doenças autoimunes como lúpus eritematoso sistêmico, esclerodermia e artrite reumatoide; infecções virais; rickettsioses agudas; neuropatias crônicas^{14,27}. Doentes com SBY desenvolvem sorologia positiva (ELISA ou WB) para *B. burgdorferi* em aproximadamente 65% dos casos, enquanto nos indivíduos normais a frequência de positividade é de aproximadamente 16%³³. Na fase aguda da zoonose ocorre predomínio de anticorpos da classe IgM e na convalescência de IgG, mas esta distinção tende a desaparecer nos surtos de recorrências. As pequenas oscilações de títulos ou de resultados não indicam que houve modificações na evolução clínica. Vale ressaltar que a interpretação dos resultados de sorologias realizadas com metodologias adaptadas ao nosso meio é diferente das realizadas nos EUA e Eurásia.

O ensaio imunoenzimático (ELISA) é realizado com antígeno sonificado total de *Borrelia burgdorferi* cepa G39/40 de origem americana e segue metodologia adotada nos EUA. Em contrapartida, a interpretação do Western-Blotting é diferente da preconizada no hemisfério Norte, pois no LIM-17 HCFMUSP valoriza-se a quantidade de bandas presentes e não a ocorrência de bandas específicas, como é preconizada nos outros continentes. A pesquisa de anticorpos anti-*B. burgdorferi* no líquido cefalorraquidiano (ELISA) pode ser útil quando houver suspeita de acometimento neurológico na SBY, mas tem as mesmas restrições do estudo sorológico. Em geral, indivíduos normais não apresentam anticorpos anti-*Borrelia* no LCR, mas o teste ELISA pode ser positivo em inúmeras enfermidades infecciosas ou autoimunes²⁹.

Pesquisas recentes realizadas no LIM-17 do HCFMUSP indicam que pacientes com SBY desenvolvem autoanticorpos ao longo da prolongada evolução clínica^{29,34}. Dados ainda não publicados indicam que cerca de 50% dos pacientes com SBY apresentam autoanticorpos contra extrato de membrana de neurônios humanos, confirmando estudos anteriores que já haviam revelado existência de anticorpos contra proteína de

núcleo caudado de coelhos em doentes com SBY³⁴. Outras desordens imunológicas também foram descritas no Brasil, como surgimento dos anticorpos contra fator anti-núcleo (FAN) e anticardiolipina, hipergamaglobulinemia e elevação de IgE²⁹.

Pesquisas atuais no LIM-17 do HCFMUSP estão voltadas aos testes de Biologia Molecular com o objetivo de demonstrar que o agente etiológico da SBY, apesar de se encontrar na forma cística, ainda seria uma espiroqueta pertencente ao gênero *Borrelia*.

Tratamento

O tratamento depende do estadiamento da SBY, aspecto nem sempre fácil de ser definido, exceto quando defrontamos com paciente com histórico agudo, que desenvolveu EM após picada por carrapato e que frequentou área de risco recentemente. Em geral, os doentes procuram o médico na vigência de complicações tardias e nestas condições, como foi salientado anteriormente, o diagnóstico é extremamente complexo.

A infecção primária da SBY é tratada com doxiciclina 100 mg duas vezes ao dia pelo prazo mínimo de 30 dias. Crianças podem receber amoxicilina ou azitromicina pelo mesmo período. Surtos recorrentes iniciais podem ser medicados com os mesmos antibióticos pelo período prolongado de três meses, mas os resultados da terapêutica são inconstantes¹⁵.

Na presença de complicações neurológicas como meningite, encefalite, neurite, ou na vigência de artrite recorrente, pode-se empregar ceftriaxona 2g/EV/dia por 30 dias, seguido de dois meses adicionais de doxiciclina 100 mg duas vezes ao dia. Nesta fase costuma-se associar hidroxiquina na dose de 400 mg/dia por tempo prolongado. Não está claro se esta opção terapêutica seria mais eficiente que o uso isolado da doxiciclina pelo período de três meses. Sintomas como fadiga crônica e distúrbios de cognição respondem pouco ao uso de antibióticos e costumam merecer outras formas de abordagem terapêutica^{15,24}.

Não existe um consenso sobre o tratamento da SBY de evolução clínica prolongada com episódios de recidivas. Há casos de boa resposta aos antibióticos, assim como os não-responsivos. No serviço de Reumatologia do HCFMUSP, os doentes com envolvimento articular, no estágio poliarticular e recorrente, recebem o mesmo tratamento preconizado aos pacientes com artrite reumatoide, ou seja, são tratados com anti-inflamatórios e drogas modificadoras da evolução da artrite reumatoide (DMARDs). Recentemente, houve agravamento da SBY quando se empregou droga imunobiológica anti-TNF no controle de artrite persistente e resistente a inúmeras drogas modificadoras da evolução da artrite reumatoide (DMARDs) (Yoshinari NH - comunicação pessoal).

Novas pesquisas estão em desenvolvimento no LIM-17 do HCFMUSP como a de entender o papel dos autoanticorpos na patogênese da SBY. Existe a busca de marcadores sorológicos que permita distinguir neuropatia ou artrite crônica da SBY das demais afecções consideradas específicas como a esclerose múltipla, artrite reumatoide ou espondiloartropatias. Com frequência, o médico fica indeciso em saber o momento exato de parar de insistir com antibióticos e buscar novas alternativas terapêuticas nos pacientes com SBY.

CONCLUSÃO

Em resumo, com exceção das apresentações iniciais da SBY, que respondem bem aos antibióticos, não há um consenso sobre o tratamento das formas latentes e recorrentes da SBY. Convém salientar que, mesmo no hemisfério Norte, não há consenso sobre diferentes aspectos da DL, incluindo o modo de tratamento dos pacientes.

Suporte Financeiro: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e Ministério da Saúde

Conflito de interesse: não há

SUMMARY

BRAZILIAN LYME-LIKE DISEASE OR BAGGIO-YOSHINARI SYNDROME: EXOTIC AND EMERGING BRAZILIAN TICK-BORNE ZOOZONOSIS

Lyme disease (LD) is a frequent zoonosis found in the Northern Hemisphere and is considered an infectious disease caused by spirochetes belonging sensu lato to the Borrelia burgdorferi complex transmitted by ticks of the Ixodes ricinus group. In 1992, first cases similar to LD were described in Brazil, when brothers, after a tick bite episode developed symptoms, as erythema migrans, general flu-like symptoms and arthritis. Careful analysis of Brazilian LD-like illness casuistry showed that epidemiological, clinical and laboratorial features in the country were very different from those exhibited by North American and Eurasian LD patients. Human blood-suckers Ixodes ricinus complex ticks were absent at risk areas; the disease is recurrent in the country; Borrelia burgdorferi was never isolated in Brazil and specific serologic tests have shown little positivity with inconsistent results. Furthermore, peripheral blood analysis of patients on electron microscopy exhibited structures resembling Mycoplasma spp, Chlamydia spp and spirochete-like microorganisms. In fact, they were assumed to be latent forms of spirochetes (L form or cell wall deficient bacteria) adapted to survive at inhospitable conditions in vertebrate and invertebrate hosts. For these reasons, the Brazilian zoonosis was named Baggio-Yoshinari Syndrome (BYS) and defined as: "Exotic and emerging Brazilian infectious disease, transmitted by ticks not belonging to the Ixodes ricinus complex, caused by latent spirochetes with atypical morphology, which originates LD-like symptoms, except for occurrence of relapsing episodes and auto-immune disorders". [Rev Assoc Med Bras 2010; 56(3): 363-9]

KEY WORDS: Lyme disease. *Borrelia burgdorferi*. L Forms. Spirochaetales infections. Tick-borne diseases.

REFERÊNCIAS

1. Steere AC, Malawista SE, Snyderman DR, Shope RE, Andiman WA, Ross MR, et al. Lyme arthritis: an epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Rheum.* 1977;20:7-17.
2. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF. Lyme disease: a tick borne spirochetosis? *Science.* 1982; 216:1317-9.
3. Lipschultz B. Über eine seltene erythema chronicum migrans. *Arch Dermatol. Syph.* 1913;111:349
4. Herxheimer K. Zur Kenntnis der Spirochaeta Pallida. *München med Wochenschr.* 1905;53:310-2.
5. Lenhoff C. Spirochaets in aetiologically obscure diseases. 1949; *Acta Derm. Venereol.* 28:295-324.
6. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med.* 2001;345:115-25.

7. Masters E, Granter S, Duray P, Cordes P. Physician-diagnosed erythema migrans and erythema migrans-like rashes following Lone Star tick bites. *Arch Dermatol.* 1998;134:955-60.
8. Asch ES, Bujak DI, Weiss M, Peterson MG, Weinstein A. Lyme disease: an infectious and post infection syndrome. *J Rheumatol.* 1994;21:454-61.
9. Yoshinari NH, Steere AC, Cossermelli W. Revisão da borreliose de Lyme. *Rev Assoc Med Bras.* 1989;35:34-8.
10. Yoshinari NH, Barros PJJ, Cruz FCM, Oyafuso LK, Mendonça M, Baggio D, et al. Clínica e sorologia da doença de Lyme no Brasil. *Rev Bras Reumatol.* 1992; 32(Supl):57.
11. Yoshinari NH, Barros PJJ, Bonoldi VLN. Perfil da borreliose de Lyme no Brasil. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo.* 1997;52:111-7.
12. Yoshinari NH, Barros PJJ, Gauditano G, Fonseca AH. Report of 57 cases of Lyme-like disease (LLD) in Brazil. *Arthritis Rheum.* 1999; 43(Suppl):S188.
13. 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;41:142-50.
14. Yoshinari NH, Bonoldi VLN, Barros-Battesti DM, Schumaker TTS. Doença de Lyme-símile no Brasil. *Rev Bras Reumatol.* 1999;39:57-8.
15. Mantovani E, Costa IP, Gauditano G, Bonoldi VL, Higuchi ML, Yoshinari NH. Description of Lyme disease-like syndrome in Brazil. Is it a new tick borne disease or Lyme disease variation? *Braz J Med Biol Res.* 2007;40:443-56.
16. Butler HM, Blakey JL. A review of bacteria in L-phase and their possible clinical significance. *Med J Aust.* 1975;20;2:463-7.
17. Murgia R, Cinco M. Induction of cystic forms by different stress conditions in *Borrelia burgdorferi*. *APMIS.* 2004;112:57-62.
18. Clasener H. Pathogenicity of the L-phase of bacteria. *Annu Rev Microbiol.* 1972;26:55-84.
19. Young KD. Reforming L forms: they need part of a wall after all? *J Bacteriol.* 2007;189:6509-11.
20. Gauditano G, Bonoldi VLN, Costa IP, Battesti DMB, Barros PJJ, Fonseca AH, et al. Síndrome de Lyme-símile ou complexo infecto-reacional do carrapato - Síndrome de Baggio-Yoshinari. *Rev Paul Reumatol.* 2005;4:16-7.
21. 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 Sao Paulo, Brazil. *J Med Entomol.* 2000;37:820-7.
22. Yoshinari NH, Abrão MG, Bonoldi VL, Soares CO, Madruga CR, Scofield A, et al. Coexistence of antibodies to tick-borne agents of babesiosis and Lyme borreliosis in patients from Cotia county, State of São Paulo, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2003;98:311-8.
23. 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):631-5.
24. Shinjo SK, Gauditano G, Marchiori PE, Bonoldi VLN, Mantovani E, Yoshinari NH. Manifestação neurológica na Síndrome de Baggio-Yoshinari (Síndrome brasileira semelhante à doença de Lyme). *Rev Bras Reumatol.* 2009;49:492-505.
25. Yoshinari NH, Spolidorio M, Bonoldi VL, Sotto M. Lyme disease like syndrome associated lymphocytoma: first case report in Brazil. *Clinics.* 2007;62:525-6.
26. Fonseca AH, Salles RS, Salles SAN, Madureira RC, Yoshinari NH. Borreliose de Lyme-símile: uma doença emergente e relevante para a Dermatologia no Brasil. *An Bras Dermatol.* 2005; 80:171-8.
27. Yoshinari NH, Barros PJ, Bonoldi VLN, Ishikawa M, Battesti DM, Pirana S, et al. Outline of Lyme borreliosis in Brazil. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo.* 1997; 52:111-7.
28. Sato MT, Schmitt A, Greboge P, Arana J, Moreira ATR, Yoshinari NH. Neurorretinite associada à ceratite intersticial: relato do primeiro caso de doença de Lyme no Estado do Paraná. *Rev Bras Oftalmol.* 2003;62:275-83.
29. Yoshinari NH, Barros PJJ, Fonseca AH, Bonoldi VL, Barros-Battesti DM. Borreliose de Lyme. Zoonose emergente de interesse multidisciplinar. *Newslab.* 1995;12:90-104.
30. Mandell H, Steere AC, Reinhardt BN, Yoshinari NH, Munsat TL. Lack of antibodies to *Borrelia burgdorferi* in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med.* 1989; 320:255-6.
31. Costa IP. Pesquisa de anticorpos anti-Borreliose e do agente etiológico em soro e liquor de pacientes com manifestações clínicas compatíveis com a Doença de Lyme, no Estado de Mato Grosso do Sul. [tese] São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1998.
32. Barros PJJ. Caracterização clínica e laboratorial da Doença de Lyme no Brasil, através de métodos imunológicos e reação de cadeia de polimerase [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2000.
33. Mantovani E, Gauditano G, Bonoldi VLN, Yoshinari NH. Análise clínica e sorológica de pacientes com Síndrome Infecto-Reacional Lyme-Símile. *Rev Paul Reumatol.* 2007;6:29.
34. Gauditano G, Bonoldi VLN, Hiratsuka RC, Kiss MH, Yoshinari NH. Aspectos imunológicos comuns entre a Doença de Lyme e a febre reumática. *Rev Bras Reumatol.* 2000;40:1-7.

Artigo recebido: 30/09/09
Aceito para publicação: 11/03/10
