

Doença de Lyme: diagnóstico e tratamento

Lyme Disease: diagnosis and treatment

Ivan Maluf Junior*
Mariana Ribas Zahdi*
Aguinaldo Bonalumi Filho**
Cristina Rodrigues Cruz***

Resumo

A doença de Lyme é uma infecção bacteriana sistêmica causada pela espiroqueta *Borrelia burgdorferi* e transmitida por carrapatos do gênero *Ixodes* e *Amblyomma*. Ela é doença endêmica em áreas de animais silvestres, carrapatos e florestas, sendo pouco relatada no Brasil. É a patologia mais comum transmitida por carrapatos. As manifestações clínicas iniciam-se com aparecimento de eritema migratório no local da picada, seguido de sintomas semelhantes ao da gripe. Com a evolução da doença, pode ocorrer acometimento dos sistemas nervoso central, cardiovascular, ocular e articulações. O diagnóstico é feito pelas características clínicas, dados epidemiológicos e exames laboratoriais; já o tratamento é realizado com administração de antibióticos conforme o estágio da doença.

Abstract

Lyme disease is a multisystem bacterial infection caused by the spirochete Borrelia burgdorferi. It is transmitted by the bite of infected ticks of the genus Ixodes and Amblyomma. The disease is endemic in wooded, brushy areas, which are habitats for wild animals and ticks. It is the disease most commonly transmitted by ticks, but rarely reported in Brazil. Early local Lyme Disease often starts with erythema migrans at the site of the tick bite, followed by flu-like symptoms. In advanced stage the disease may cause symptoms in the joints, eyes, heart and nervous system. Diagnosis is based on clinical symptoms, epidemiology and laboratory tests. Lyme disease is treated with antibiotics according to the stage of the disease.

Palavras-chave: Doença de Lyme;
Diagnóstico; Tratamento; Prevenção.

Key Words: *Lyme disease; diagnosis;
treatment; prevention.*

*Acadêmicos do 6º ano do curso de Medicina da Universidade Positivo, Curitiba, Paraná, Brasil.

**Dermatologista. Pós-graduado no Instituto de Dermatologia Prof. Rubem David Azulay na Sta. Casa de Misericórdia – RJ. Research Fellow pela Harvard Medical School no Massachusetts General Hospital – EUA.

***Professora, Doutora de Infectologia Pediátrica, Departamento de Pediatria, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil.

1. Introdução

A doença de Lyme é uma infecção bacteriana sistêmica causada pela espiroqueta *Borrelia burgdorferi*^{1,2} e transmitida por carrapatos do gênero *Ixodes* e *Amblyomma*^{2,3,4}. Pode acometer o homem, animais silvestres e domésticos⁴. A exposição primária a um carrapato não-contaminado é um fator de proteção, já que alguns moradores de regiões endêmicas não desenvolvem a doença. Acredita-se que este fato é devido a uma hipersensibilidade cutânea que desenvolve uma reação imune protetora⁵. Porém, o organismo não mantém imunidade natural para a doença, portanto uma pessoa pode sofrer reinfecção a partir de uma picada subsequente pelo carrapato¹.

A doença é pouco relatada no Brasil. Neste país, a etiologia, as manifestações clínicas e laboratoriais são diferentes daquelas encontradas nos Estados Unidos e na Europa; por isso, é chamada de doença de Lyme símile⁴. Os transmissores na América do Norte são o *Ixodes pacificus* e *Ixodes "dammini"*, e provavelmente *Amblyomma americanum*; na Europa, é o *Ixodes ricinus* e, na Ásia, o *Ixodes persulcatus*¹. O agente etiológico no Brasil ainda não foi isolado. O provável transmissor pertence ao gênero *Ixodes* e *Amblyomma*³. Foi descrita pela primeira vez na cidade de Lyme (Conneticut – EUA) em 1975⁶. A partir de então, a notificação aumentou. De 1990 a 1998, 112 mil casos foram notificados nos Estados Unidos, e estima-se que, se a subnotificação fosse incluída, esse número seria multiplicado por 141. Esta é doença endêmica em áreas de animais silvestres, carrapatos e florestas⁷. As pessoas que trabalham em áreas de madeira, construção e parques têm mais chances de adquiri-la. É mais comum em áreas rural e suburbana do Nordeste e Centro-oeste dos Estados Unidos⁸, sendo a doença transmitida por carrapatos mais comum deste país⁹. No Brasil, os primeiros relatos foram feitos no início da década de 1990^{4,6,7}. Houve casos em Manaus, nos estados do Rio de Janeiro, São Paulo e Mato Grosso⁴. A região de Cotia, em São Paulo, é área de risco⁷.

2. Patogenia

A infecção humana é produzida por meio da saliva

do carrapato, que contém a espiroqueta. O período de incubação varia de 4 a 18 dias. A *Borrelia* spp. permanece na corrente sanguínea durante os episódios febris. Com isso há produção de anticorpos específicos contra a proteína de membrana da *Borrelia* spp. O término das manifestações clínicas atribui a atividade humoral específica de anticorpos mais que a das células fagocíticas. Não se conhece o mecanismo completo da elevação da resposta imunitária nas recorrências de febre. A espiroqueta se dissemina no hospedeiro pela união ao plasminogênio sem ativadores – a ativação do complemento e resistência ao soro também. As lipoproteínas expressadas durante a infecção desencadeiam inflamação, portanto a doença cursa com remissão e exacerbação das manifestações clínicas¹⁰.

A imunidade patogênica contra *Borrelia burgdorferi* desencadeia reações auto-imunes que podem causar lesões cardíacas e artrite. Este mecanismo auto-imune pode ter influência na persistência dos sintomas (Lyme crônico)¹¹.

Alguns estudos mostram que o organismo humano apresenta fatores protetores contra estes anticorpos para *Borrelia burgdorferi*, como a decorina (presente na pele, articulação e, em menor quantidade, no coração), portanto facilita a concentração da espiroqueta nessas regiões, favorecendo infecção crônica¹².

3. Manifestações Clínicas

As manifestações clínicas podem ser divididas em três estágios^{6,13,14}. A principal e primeira manifestação é o eritema migratório, que aparece no local da picada^{4,8,14}. A lesão se inicia, em média, 3 a 30 dias após a picada^{4,8,13}. Dos infectados, de 60% a 80% apresentam esta lesão^{1,13}. Este estágio 1 vem acompanhado de sintomas semelhantes ao da gripe, como cefaléia, febre, mialgia, fadiga e artralgia^{1,6,7,8,13}. O rash cutâneo mede ½cm de diâmetro, demonstra expansão centrífuga e lenta, mas também pode expandir-se rapidamente. Possui a região central mais clara ou avermelhada^{1,4,8,13}. Normalmente, há somente uma lesão - quando se inicia em outros lugares, é sinal de doença disseminada^{1,4}.

Nessa situação inicia-se o estágio 2. São manifestações

que podem aparecer após semanas ou meses do início do eritema migratório. Elas podem durar pouco, ou até meses, podem ser recorrentes e também tornarem-se crônicas⁴. Os sistemas mais acometidos são: neurológico, cardíaco e, ocasionalmente, ocular^{1,4,6,13}. As principais manifestações de SNC são acometimento de condução nervosa, perda de reflexo, parestesia, neuropatia craniana, radiculopatia, meningite, cefaléia, fadiga e mudanças comportamentais^{1,6,13}. Nos Estados Unidos, 15% dos pacientes não tratados quando há acometimento neurológico evoluem com alterações neurológicas central ou periférica, com potencial de produção de seqüelas irreversíveis⁴. Afecções cardíacas são raras¹⁵. Pode acontecer arritmia, miocardite, angina, vasculite e bloqueio atrioventricular¹. Este último é o mais comum¹⁵. Dos pacientes não tratados, 8% evoluem com bloqueio atrioventricular com graus variáveis. A lesão é reversível⁴. Esta melhora em dias ou semanas, e, algumas vezes, está associada à miocardite, palpitação e bradicardia¹³. Dos pacientes não tratados em dois anos, 60% apresentam características clínicas de artrite^{4,14}. Se não tratada, 10% evoluem para artrite crônica com proliferação sinovial e não respondem mais à antibioticoterapia⁴. Embora infrequente, em alguns casos pode haver manifestações oculares como alterações visuais, cegueira, lesão de retina, atrofia óptica, conjuntivite, uveíte, coroidite, ceratite, inflamação, dor, diplopia e papiledema¹⁶. Um estudo feito no Brasil descreveu o primeiro caso de doença de Lyme com manifestação ocular no Paraná. A paciente apresentou baixa acuidade visual e presença de papiledema bilateral. O exame oftalmológico mostrou presença de neurorretinite bilateral associada à ceratite intersticial de ambas as córneas¹⁶. Papiledema ocorre associado à meningite e à meningoencefalite. Pode ocorrer também acometimento do nervo óptico com neurite óptica ou neurorretinite. Embora rara, pode haver paralisia do abducente, oculomotor e troclear⁶.

Um estudo no estado do Mato Grosso, Brasil, analisou 16 pacientes com doença de Lyme e suas manifestações clínicas. Destes, 50% apresentaram eritema migratório, sendo que cinco deles tiveram eritema anular secundário. Características incomuns se manifestaram em

31,2%, inclusive com aspecto esclerodérmico. As manifestações musculoesqueléticas que ocorreram foram: mialgia, em 31,2% dos pacientes; artralgia, em 25%, e artrite, em 25%. Seis (37,5%) apresentaram acometimento neurológico¹⁷.

O estágio 3 acontece meses ou anos após a infecção e, freqüentemente, é caracterizado pela artrite crônica, acrodermatite, encefalomielite^{6,13,14}.

Lyme congênita já foi descrita¹. Se acontecer transmissão do agente por via transplacentária no 1º trimestre da gestação, há chance de complicações neonatais⁴. Pode ocorrer parto prematuro e morte neonatal¹. Em crianças, as manifestações mais comuns são: eritema migratório, artrite, paralisia do nervo facial, meningite asséptica e cardiopatia. A meningite infantil por Lyme apresenta pouca febre, porém, há cefaléia e rigidez nuchal¹³. É fundamental pensar em co-infecção quando o aspecto clínico é diferente da infecção isolada³. Relata-se que 10% dos pacientes apresentam co-infecção com borrelia, rickettsia, babesia, ehrlichia e vírus^{3,13}.

4. Diagnóstico

O diagnóstico é feito por meio da associação dos sintomas clínicos, dados epidemiológicos (áreas de maior endemicidade) e testes laboratoriais¹. Estudos recentes demonstraram que, na América Latina, os pacientes com suspeita da doença de Lyme apresentaram títulos baixos de anticorpos para os agentes causadores conhecidos (*B. burgdoferi*, *B. garinii*, *B. afzelli*). No exame Western Blot (WB) também foram encontrados diferentes resultados sugerindo diversos agentes etiológicos. Por isso, a doença nesses países da América Latina possui diferenças clínicas sutis, sendo chamada de doença de Lyme símile⁷. Contudo, os causadores no Brasil diferem daqueles da Europa e dos Estados Unidos¹⁸.

Os exames laboratoriais mais utilizados são ELISA, WB e Pesquisa de Anticorpos por Imunofluorescência Indireta¹¹. Para paciente sintomático com até quatro semanas, deve-se solicitar ELISA e também WB para IgM e IgG. Após quatro semanas, solicitar somente para IgG, a

fim de evitar IgM falso-positivo. A especificidade das duas etapas é de 99% a 100%. Quando requisitar os exames, informar o número de semanas dos sintomas¹³. O exame de PCR não é muito utilizado, apesar de ser mais sensível na fase aguda¹⁹. O WB é o melhor método diagnóstico¹⁷. Nos pacientes de alto risco (sintomáticos em área endêmica) não são necessários exames laboratoriais¹³.

Anticorpos constitucionais podem demorar a aparecer, e somente 50% dos infectados apresentam sorologia positiva na fase inicial. IgM aparece de 2 a 4 semanas e cai depois da quarta semana; IgG aparece de 4 a 6 semanas após o eritema e permanece mesmo após o tratamento¹³.

No Brasil, utiliza-se ELISA, seguido pelo WB para confirmação. Há alto índice de resultados falso-positivos e falso-negativos⁴. Exames falso-positivos para Lyme podem ocorrer na presença de outras infecções por espiroquetas (sífilis, doença reumatóide, mononucleose infecciosa e morphea)^{13,18}. Pacientes que receberam OpsA (vacina composta por gene derivado de *B. burgdoferi*), também apresentam resultados falso-positivos²⁰.

Outra técnica diagnóstica é a biópsia cutânea (Warthin Starry e Warthin Starry), que, apesar de não ser tão específica, mostrou-se útil no diagnóstico pelas características do infiltrado de linfócitos, histiócitos e eosinófilos na pele, além da disposição em torno de vasos em forma de manguito e no interstício. A detecção do agente causador histologicamente torna-se difícil pela escassez de microorganismos nas lesões ou pela distribuição não-homogênea, como divergem alguns autores².

Outras alterações laboratoriais que os pacientes podem apresentar são: anemia, leucocitose, VHS aumentado, trombocitopenia e aumento das enzimas hepáticas¹⁰.

Conforme citado, o diagnóstico de Lyme é feito pela associação clínico-laboratorial, porém exames laboratoriais estão sendo pedidos exageradamente, sendo algumas vezes desnecessários²¹.

5. Tratamento

O tratamento é iniciado após o diagnóstico, que deve ser o mais precoce possível. Antibiótico profilático

não é recomendado para quem é picado pelo carrapato e está assintomático, porém o paciente deve ficar observando caso sintomas como rash, febre ou artralgia apareçam¹³.

A terapia é feita com antibiótico oral ou endovenoso, dependendo do estágio da doença¹. O medicamento de primeira escolha é doxiciclina 100 mg, duas vezes por dia, via oral, por 14 a 21 dias, seguido por cefuroxima, amoxicilina com probenecida e macrolídeos. A amoxicilina é a droga de escolha em crianças e gestantes¹⁰. Ceftriaxona 2g uma vez ao dia é usada por 2 a 3 semanas nas complicações cardíacas e neurológicas. No caso de alergia, pode ser usado doxiciclina^{10,22}. A eficácia do tratamento é verificada pela melhora dos sintomas e normalização das células pleomórficas do liquor. Não é recomendado medir os anticorpos no liquor pós-tratamento, porque eles costumam persistir²².

Quando há febre recorrente, o tratamento de escolha é tetraciclina na dose única de 0,5 g. Usar eritromicina, dose única, na criança e gestante. Na ocorrência de encefalite e meningite, faz-se uso de penicilina, cefotaxima ou ceftriaxona endovenoso por 14 dias¹⁰.

A síndrome pós-doença de Lyme pode existir. Ela é caracterizada pela persistência dos sintomas (fadiga, cefaléia, mialgia, artralgia e sintomas neurocognitivos) após o tratamento. A patogênese dessa síndrome ainda é desconhecida. O tratamento recomendado é sintomático, sem antibiótico, pois se mostrou ineficaz^{20,22}.

6. Prevenção

Evitar áreas onde se concentram os carrapatos é a melhor profilaxia. Caso isso não seja possível, há vários cuidados que podem ser tomados:

- Usar camisa de manga comprida e calça. Se possível prender a calça dentro das meias, além de usar roupas de cores claras que facilitem a visualização do carrapato.
- Caminhar no centro das trilhas, evitando as margens.
- Aplicar repelentes de insetos à base de DEET (dietiltoluidina) sobre a pele e roupa, ou repelente à base de permethrin sobre as roupas.
- Verificar, diariamente, se há carrapatos. Os lugares predi-

FASES	CLÍNICA	TRATAMENTO
Fase inicial (3-30 dias)	Eritema migratório no local da picada. Apresenta um halo central mais claro, que se expande gradualmente em um período de dias, podendo chegar a 30 cm. Pode ser acompanhado de sintomas semelhantes ao da gripe.	Doxiciclina 100mg VO 2x/dia OU Amoxiciclina 500mg VO 3x/dia Duração: 14-21 dias.
Fase avançada (meses-anos)	Acomete os sistemas musculoesqueléticos (artrite), cardíaco (bradicardia), nervoso (meningite) e, ocasionalmente, ocular (neurorretinite). O eritema pode aparecer em outras áreas do corpo.	Ceftriaxona 2g EV 1x/dia OU Doxiciclina 100mg VO 2x/dia OU Amoxiciclina 500mg VO 3x/dia Duração: 14-21 dias

letos por eles são as pernas, virilhas, axilas, linhas do cabelo e dentro ou atrás das orelhas.

- Remover os carrapatos imediatamente usando pinça de ponta fina – não se deve espremer nem torcer o carrapato.
- Conhecer os sintomas da doença de Lyme. Se a pessoa esteve em algum lugar onde estes carrapatos são comuns, e aparecerem quaisquer sintomas da doença de Lyme, especialmente erupção na pele, deve procurar um médico imediatamente²³.

Existe uma vacina para a doença de Lyme. É necessário receber três doses para conseguir uma proteção de 75%. Visto que a vacina não oferece proteção completa nem protege contra outras doenças transmitidas por carrapatos, mesmo pessoas vacinadas devem tomar as precauções mencionadas. A vacina é segura para a maioria das pessoas, mas pode causar vermelhidão, inchaço, dor no local da injeção, dores musculares, dor ou rigidez nas articulações, febre ou calafrios e até reações alérgicas graves como efeitos adversos²³.

As pessoas de 15 a 70 anos que moram, trabalham ou brincam por períodos prolongados em áreas onde há carrapatos infectados têm indicação para receber a vacina. Devem-se incluir neste grupo pessoas que já tiveram doença de Lyme sem complicações e que continuam sendo expostas a carrapatos infectados²³.

A vacinação é contra-indicada a: aqueles que não entram em contato com carrapatos infectados; crianças com menos de 15 anos; adultos com mais de 70 anos; mulheres grávidas; pessoas com qualquer deficiência no sistema

imunológico; pessoas com artrite causada por um caso prévio de doença de Lyme que não respondeu ao tratamento antibiótico e pessoas com qualquer outro tipo de artrite²³.

7. Prognóstico

A recuperação dos pacientes é completa e mais rápida se o tratamento for realizado na fase inicial da doença. Já nos estágios mais avançados da doença podem ocorrer sintomas recorrentes ou persistentes. Neles, deve-se realizar um segundo curso de terapia de quatro semanas. Tratamentos longos com antibióticos mostraram-se ineficazes e prejudiciais, levando a sérias complicações, incluindo morte²⁴.

O tratamento realizado em mulheres grávidas não se mostrou prejudicial ao feto²⁴.

8. Referências

1. Lyme.org [homepage na internet]. Tolland: Lyme Disease Foundation, Inc. [acesso em 2006 Mar 15]. Disponível em: <http://www.lyme.org>.
2. Melo IS, Gadelha AR, Ferreira LCL. Estudo histopatológico de casos de eritema crônico migratório diagnosticados em Manaus. *An Bras Dermatol*. 2003;78(2):169-177.
3. 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(3):311-8.

4. Fonseca AH, Salles RS, Salles SAN, Madureira RC, Yoshinari NH. Borreliose de Lyme simile: uma doença emergente e relevante para a dermatologia no Brasil. *An Bras Dermatol*. 2005;80(2):171-8.
5. Burke G, Wikel SK, Spielman A, Telford SR, McKay K, Krause PJ; Tick-borne Infection Study Group. Hypersensitivity to ticks and Lyme disease risk. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(1):36-41.
6. Fugimoto F, Ghanem RC, Monteiro MLR. Pupila tônica bilateral como seqüela oftálmica isolada da doença de Lyme: relato de caso. *Arq Bras Oftalmol*. 2005;68(3):381-4.
7. Joppert AM, Hagiwara MK, Yoshinari NH. *Borrelia burgdorferi* antibodies in dogs from Cotia county, São Paulo State, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2001;43(5):251-5.
8. DePietropaolo DL, Powers JH, Gill JM, Foy AJ. Lyme disease: what you should know. *Am Fam Physician*. 2005;72(2):309.
9. Stone EG, Lacombe EH, Rand PW. Antibody testing and Lyme disease risk. *Emerg Infect Dis*. 2005;11(5):722-4.
10. Escudero-Nieto R, Guerrero-Espejo A. Enfermedades producidas por *Borrelia*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23(4):232-40.
11. Raveche ES, Schutzer SE, Fernandes H, Bateman H, McCarthy BA, Nickell SP, et al. Evidence of *Borrelia* autoimmunity-induced component of Lyme carditis and arthritis. *J Clin Microbiol*. 2005;43(2):850-6.
12. Liang FT, Brown EL, Wang T, Iozzo RV, Fikrig E. Protective niche for *Borrelia burgdorferi* to evade humoral immunity. *Am J Pathol*. 2004;165(3):977-85.
13. DePietropaolo DL, Powers JH, Gill JM, Foy AJ. Diagnosis of Lyme disease. *Am Fam Physician*. 2005;72(2):297-304.
14. Stanchi NO, Balague LJ. Lyme Disease: antibodies against *Borrelia burgdorferi* in farm workers in Argentina. *Rev Saúde Pública*. 1993;27(4):305-7.
15. Pasquier M, Peter O, Frochoux V, Imsand C, Vogt P, Girod G. Atrioventricular heart block in Lyme disease. *Rev Med Suisse*. 2006;2(52):415-7.
16. Sato MT, Schmitt A, Greboge P, Arana J, Moreira ATR, Yoshinari NH. Neuroretinitis associated with interstitial Keratitis: the first case report of Lyme disease in the State of Paraná. *Rev Bras Oftalmol*. 2003;62(4):275-283.
17. Costa IP, Bonoldi VLN, Yoshinari NH. Clinical and laboratorial outline of Lyme-like disease, in Mato Grosso do Sul State: analysis of 16 patients. *Rev Bras Reumatol*. 2001;41(3):142-150.
18. Palacios R, Osorio LE, Giraldo LE, Torres AJ, Philipp MT, Ochoa MT. Positive IgG Western blot for *Borrelia burgdorferi* in Colombia. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1999;94(4):499-503.
19. Picha D, Moravcova L, Zdarsky E, Maresova V, Hulinsky V. PCR in Lyme neuroborreliosis: a prospective study. *Acta Neurol Scand*. 2005;112(5):287-92.
20. Marques AR, Hornung RL, Dally L, Philipp MT. Detection of immune complexes is not independent of detection of antibodies in Lyme disease patients and does not confirm active infection with *Borrelia burgdorferi*. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2005;12(9):1036-40.
21. Ramsey AH, Belongia EA, Chyou PH, Davis JP. Appropriateness of Lyme disease serologic testing. *Ann Fam Méd*. 2004;2(4):341-4.
22. Pfister HW, Rupprecht TA. Clinical aspects of neuroborreliosis and post-Lyme disease syndrome in adult patients. *Int J Med Microbiol*. 2006; 296 Suppl 40:S11-6.
23. Mass.gov [homepage na internet]. Boston: The Massachusetts Department of Public Health; c2002 [acesso em 2006 Jul 3]. Lyme Disease Public Health Fact Sheet. Disponível em: www.mass.gov/dph
24. CDC [homepage na internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention [atualizada em 2007 Oct 17; acesso em 2007 Oct 18]. Department of Health and Human Services. Disponível em: <http://www.cdc.gov>

Endereço para correspondência:

Ivan Maluf Junior
Av. Silva Jardim, 2833 - Apto. 501 - Água Verde
Curitiba, Paraná - CEP: 80240-020

Endereço eletrônico:

ivanmalufjr@yahoo.com.br