

Síndrome de Baggio-Yoshinari: uma revisão da literatura

Baggio-Yoshinari syndrome: a literature review

Vitória Santos da Silva¹, Mayara Marques de Santana¹, Douglas de Lima Xavier Gomes¹,
Émerson Paz de Medeiros¹, Marina Ferraz Cordeiro², Iukary Takenami²

Silva VS, Santana MM, Gomes DLX, Medeiros EP, Cordeiro MF, Takenami I. Síndrome de Baggio-Yoshinari: uma revisão da literatura / Baggio-Yoshinari syndrome: a literature review. Rev Med (São Paulo). 2020 set.-out.;99(5):503-11.

RESUMO: A Síndrome de Baggio-Yoshinari (SBY) é uma zoonose emergente brasileira que apresenta semelhanças com a doença de Lyme (DL). Ambas são causadas pela espiroqueta *Borrelia burgdorferi sensu lato*, transmitida para hospedeiros vertebrados por meio de picadas de carrapato. Contudo, a SBY diverge da DL em alguns aspectos clínicos e imunológicos. No presente estudo, objetivou-se realizar uma revisão integrativa da literatura sobre a SBY, abordando aspectos amplos como história da doença, epidemiologia, manifestações clínicas, aspectos imunológicos, diagnóstico e tratamento. Foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados PubMed/MEDLINE, SciELO, Science Direct, LILACS e Bireme, de onde foram extraídos 25 artigos científicos para análise, sem delimitação temporal. Evidenciou-se que a grande diversidade biológica e geográfica do país contribuiu para a ocorrência de modificações na *B. burgdorferi* que, possivelmente, resultaram nas particularidades da SBY. A bactéria, auxiliada por proteínas da saliva do carrapato, consegue transpor as barreiras imunológicas do hospedeiro para infectá-lo. Inicialmente, o diagnóstico baseia-se na presença de oligoartrite, podendo também estar presentes sintomas neurológicos, dermatológicos, cardíacos ou oculares, seguindo-se com a avaliação de outros critérios clínicos e laboratoriais. O tratamento consiste na utilização de doxiciclina ou amoxicilina associada a outros fármacos de acordo com as manifestações clínicas. Nota-se que a SBY, apesar de pouco estudada, configura-se como uma doença emergente que necessita de maior atenção por parte dos setores de saúde pública e da comunidade científica para melhor caracterização do quadro clínico e, conseqüente realização de diagnóstico precoce, evitando acometimentos crônicos aos pacientes.

Descritores: Doenças transmitidas por carrapatos; *Borrelia Burgdorferi*; Espiroqueta; Zoonoses; Carrapatos.

ABSTRACT: Baggio-Yoshinari Syndrome (BYS) is an emergent Brazilian zoonosis that presents similarities with Lyme disease (LD), differing in some clinical and immunological aspects. Both diseases are caused by *Borrelia Burgdorferi sensu lato*, spirochetes transmitted to the vertebrate host by tick bites. In this study, an integrative review was aimed about the BYS, abranging large aspects like diseases history, clinical manifestations, immune events, diagnostic and treatment. A bibliographic survey was conducted in PubMed/MEDLINE, Scielo, Science Direct, Lilacs e Bireme databases, where 25 scientific articles were extracted for analysis, without temporal delimitation. It was evidenced the large geographical and biological diversity of Brazil contributed to the occurrence of changes in *B. burgdorferi* that results in SBY particularities. The bacterium, helped by proteins of the tick saliva can overcome immunological barriers to complete the infection. Initially, the diagnosis is based on the presence of oligoarthritis, and neurological, dermatological, cardiac or ocular symptoms may also be present, followed by the assessment of other clinical and laboratory criteria. The treatment consists in the use of doxycycline or amoxicillin associated with other drugs according to the clinical manifestations. The results suggest that SBY, despite the low number of studies about this pathology, is configured like an emerging disease that needs more attention from the scientific community to permit early disease diagnosis avoiding chronic events in the patients.

Keywords: Tick-Borne Diseases; *Borrelia Burgdorferi*; Spirochaetales; Zoonoses; Ticks.

1. Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal do Vale do São Francisco – UNIVASF, Colegiado de Medicina Paulo Afonso, BA. ORCID: Silva VS - <https://orcid.org/0000-0001-8937-3812>; Santana MM - <https://orcid.org/0000-0002-2815-6934>; Gomes DLX - <https://orcid.org/0000-0003-0271-638X>; Medeiros EP - <https://orcid.org/0000-0002-8264-7101>. E-mail: vit.santosds@gmail.com, mmarquess800@gmail.com, douglaslxg@gmail.com, emersonpaz16@outlook.com.

2. Professora, Doutora Titular da Universidade Federal do Vale do São Francisco – UNIVASF, Colegiado de Medicina, Paulo Afonso, BA. ORCID: Cordeiro MF - <https://orcid.org/0000-0001-8103-1076>; Takenami I - <https://orcid.org/0000-0001-5660-7766>. E-mail: marina.ferraz@univasf.edu.br, iukary.takenami@univasf.edu.br.

Endereço para correspondência: Iukary Takenami. Rua da Alvorada, S/N, General Dutra, Paulo Afonso, BA. CEP: 48680-190. E-mail: iukary.takenami@univasf.edu.br.

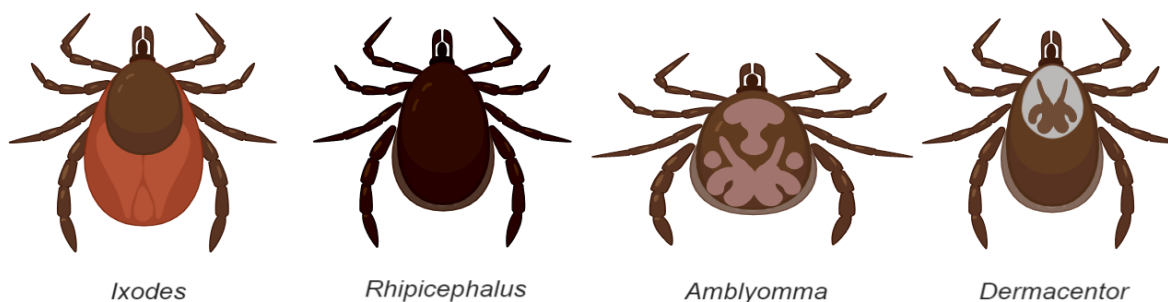
INTRODUÇÃO

A Síndrome de Baggio-Yoshinari (SBY), também conhecida como doença de Lyme-símile brasileira, borreliose de Lyme ou borreliose brasileira^{1,2}, é uma zoonose emergente brasileira com o primeiro relato de caso datado de 1992, no município de São Paulo, Brasil³⁻⁵. Assemelha-se à doença de Lyme (DL), enfermidade típica do hemisfério norte, apresentando todas as manifestações clínicas clássicas da DL, porém difere quanto à frequência de episódios e eventos autoimunes⁶⁻⁸.

Sabe-se que ambas são causadas pela espiroqueta *Borrelia burgdorferi sensu lato*, uma bactéria classificada como gram-negativa, mas que não produz lipopolissacarídeo (LPS)^{1,9}. Entretanto, especula-se que a SBY seja causada por uma cepa de *B. burgdorferi* geneticamente modificada, com mutações no gene *flgE* (responsável pela síntese de estrutura flagelar) e no gene *flaB* (principal gene da flagelina), o que faz com que a espiroqueta assuma uma morfologia atípica. Nessa perspectiva, assume-se que as distintas condições geográficas do Brasil, aliadas à grande biodiversidade brasileira, principalmente a existência de espécies exóticas de carrapatos e de outros reservatórios

naturais, tenham contribuído para a adaptação evolutiva do patógeno no país. Corroborando com estas investigações, descreve-se que as espiroquetas encontradas no sangue de pacientes com SBY estão em sua forma “L”, caracterizada pela presença de uma parede celular deficiente, perda de flagelos e com morfologia atípica com apresentação vegetativa, característica provavelmente resultante de alterações decorrentes de condições de sobrevivência não favoráveis^{3,6,9-15}.

A bactéria apresenta um ciclo zoonótico no qual se incluem geralmente carrapatos do gênero *Ixodes*². Mas, no Brasil, segundo Gonçalves et al.² e Mantovani et al.¹¹, evidenciou-se que essas espiroquetas estão presentes também em carrapatos dos gêneros *Rhipicephalus*, *Amblyomma* e *Dermacentor* (Figura 1), os quais transmitem para cães, equinos, marsupiais, roedores, gambás, bovinos e humanos^{1,16-19}. *B. burgdorferi* infecta os carrapatos quando eles se alimentam do sangue de hospedeiros infectados¹. No entanto, apesar da comprovação por técnicas sorológicas da existência dessa infecção em humanos e animais, a cultura e o isolamento de *B. burgdorferi* ainda não foram feitos com sucesso no Brasil^{9,10}.



Fonte: Autoria própria, 2019.

Figura 1. Representação gráfica de exemplos de carrapatos dos gêneros *Ixodes*, *Rhipicephalus*, *Amblyomma* e *Dermacentor*

Após picada por um carrapato infectado, podem ocorrer lesões cutâneas^{20,21}. No entanto, nem todos os indivíduos adoecem e o hospedeiro pode apresentar-se como portador assintomático da bactéria durante anos^{10,20}. Na ocorrência de sintomas, o hospedeiro pode desenvolver manifestações clínicas de amplo espectro: tais como sintomas neurológicos, dermatológicos, articulares, cardíacos ou oculares^{7,8,20}. Mais recentemente, Costa e Yoshinari⁷ descrevem que pacientes com SBY também podem apresentar manifestações clínicas semelhantes às doenças autoimunes, a exemplo da síndrome seca, artrite inflamatória, miosite idiopática, paniculite, lesões de pele compatíveis com esclerodermia, vasculites, síndrome do anticorpo antifosfolípide e a ocorrência de manifestações observadas no lúpus eritematoso sistêmico (LES), como o fenômeno de Raynaud, fotossensibilidade, lesão em asa de borboleta e alopecia. Além disso, pode ocorrer o

desencadeamento ou a piora de processos alérgicos a drogas ou a alimentos.

No que se refere às alterações laboratoriais, nota-se a produção de anticorpos contra componentes celulares autólogos produzidos ao longo da evolução clínica da doença, porém ainda são poucos os trabalhos que abordam essa temática^{1,3}. As principais alterações reportadas por Costa e Yoshinari⁷ referem-se a presença de FAN, anti-Ro/La, anti-cardiolipina IgM/IgC, anticitoplasma de neutrófilos, anticorpos anticonstituintes neuronais e cutâneos, hipergamaglobulinemia e, em alguns casos, elevação de IgE.

Diante da escassez de estudos, as análises de aspectos da SBY, como história da doença, epidemiologia, manifestações clínicas, aspectos imunológicos, diagnóstico e tratamento, tornam-se relevantes, pois ampliam a discussão sobre o tema, de moda a conhecer melhor essa

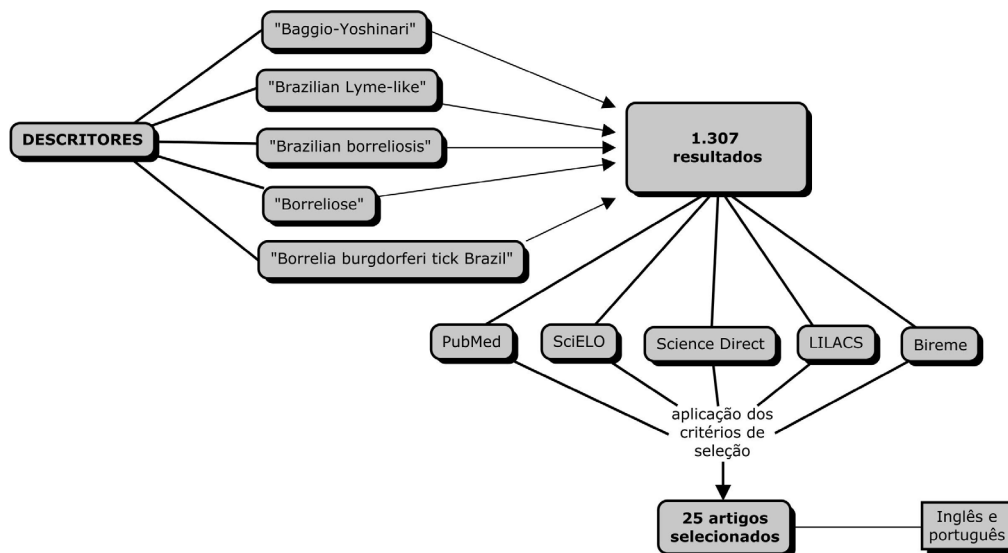
doença emergente nos seres humanos. Portanto, o objetivo do estudo foi realizar uma revisão da literatura acerca dos aspectos da síndrome, com ênfase nas manifestações clínicas e imunológicas da SBY.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, uma vez que contribui para o processo de sistematização e análise de resultados, permitindo a compreensão de um determinado tema. Após elaboração da pergunta de pesquisa, foi feito um levantamento bibliográfico nas bases de dados PubMed/MEDLINE, SciELO, Science Direct, LILACS, BIREME, utilizando os seguintes descritores: "Baggio-Yoshinari", "Brazilian borreliosis", "Brazilian Lyme-like", sem delimitação temporal, em idioma inglês ou português. Foram utilizados como critério de exclusão: teses, monografia, indisponíveis na íntegra e

pesquisas realizadas com modelos experimentais (ratos e/ou camundongos).

Na última etapa de análise e compilação dos resultados, procedeu-se a leitura minuciosa de 17 resumos/artigos, a fim de organizar e tabular os dados. Posteriormente, mediante necessidade de complementação teórica de especificidades do tema, adicionou-se o descritor "Borrelia burgdorferi tick Brazil", "Borrelia burgdorferi" na base de dados PubMed/MEDLINE e SciELO, também sem delimitação temporal. Após aplicar os critérios de exclusão, foram identificados três artigos originais nas respectivas bases de dados. Além destes, após busca manual, cinco artigos foram incluídos na análise final, devido à pertinência temática em relação ao objeto de estudo desta revisão. Para organização e tabulação dos dados, realizou-se a leitura completa de 25 trabalhos, selecionados de um total de 1.307 publicações (Figura 2).



Fonte: Autoria própria, 2020.

Figura 2. Fluxograma referente à seleção de artigos científicos sobre a síndrome de Baggio-Yoshinari

RESULTADOS E DISCUSSÃO

História da doença e epidemiologia

A SBY foi inicialmente descrita no Brasil em 1992, na cidade de Itapevi, em São Paulo. Dois irmãos foram diagnosticados após apresentarem histórico de picada de carrapato e subsequente desenvolvimento de febre, eritema migratório e artrite^{4,5,10,19,20,22}. Entretanto, há registros de casos em 1988, no Rio de Janeiro, contudo sem descrição de sintomas clínicos e laboratoriais. Posteriormente, alguns casos foram identificados em humanos e animais, por métodos sorológicos no Espírito Santo, Rio de Janeiro, São Paulo, Minas Gerais, Mato Grosso do Sul, Amazonas, Tocantins e Paraná, evidenciando uma grande área de distribuição geográfica para essa infecção^{3,16,23,24}. Segundo Dall'Agnol et al.²², de 2009 a 2016 foram registrados 4.078

casos suspeitos de SBY no Brasil. Desses, 679 tiveram confirmação sorológica para a presença de *B. burgdorferi*. A quantidade de casos identificados reforça a necessidade de criação de estratégias e ações em vigilância. No entanto, conforme reportado por Gonçalves et al.², a SBY ainda possui epidemiologia pouco caracterizada devido à escassez de estudos sobre essa doença.

Estudos como os de Melo et al.¹⁶, de Montandon et al.¹⁷ e de Nascimento et al.¹⁸, demonstraram que animais selvagens e domésticos apresentam evidência sorológica de infecção por *B. burgdorferi*. As amostras de cães, cavalos, marsupiais, roedores e gambás analisadas nesses estudos apresentaram sorologia positiva para os anticorpos anti-*B. burgdorferi*.

A maioria dos casos em seres humanos foi identificada em habitantes de áreas rurais, onde a incidência

dessa zoonose é alta devido à proximidade com animais parasitados por carrapatos². Compreende-se que o meio rural é o mais favorável para o vetor devido às condições sanitárias, geralmente inadequadas, ao clima e ao ambiente favorável. Admite-se que infecções transmitidas por picadas de carrapato sejam comuns no Brasil, devido a ampla distribuição geográfica destes no território brasileiro¹². Ademais, o estudo de Passos et al.²⁰ revelou uma associação positiva entre o aparecimento de manifestações cutâneas relacionadas à infecção nas estações de verão e outono. Isso provavelmente se deve ao período chuvoso do Brasil, que ocorre nos meses de outubro a março, no qual as formas infectantes dos carrapatos estão presentes na natureza devido ao seu ciclo evolutivo, pois se desenvolvem em temperaturas abaixo de 28°C.

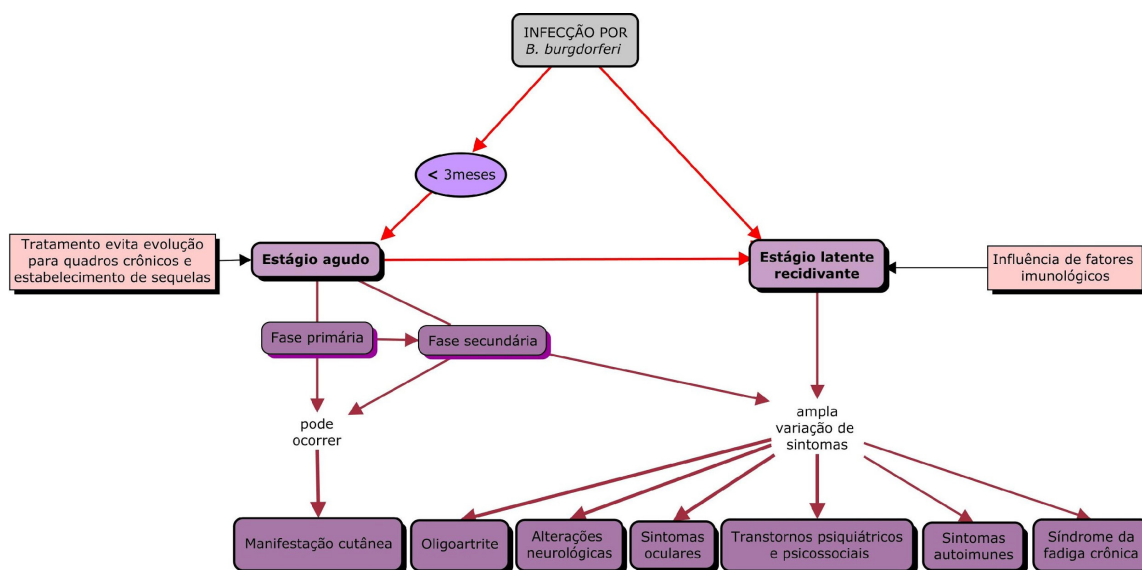
Manifestações clínicas

B. burgdorferi encontrada no Brasil apresenta diferenças que são tidas como responsáveis pelas particularidades na manifestação clínica da SBY em relação à DL. Alguns autores sugerem que a atípica morfologia cística da bactéria, sem flagelo periplasmático e com uma diminuição na expressão de proteínas de superfície externa (Osp), podem justificar as particularidades dessa cepa, o que tem o potencial de impactar na apresentação dos sinais e sintomas pelo hospedeiro^{1,7,10,15}.

No Brasil, a SBY pode apresentar um longo período de incubação, variando de meses a anos²⁵. Um estudo realizado por Gouveia et al.¹⁰, indica variação de um dia a seis anos entre a picada do carrapato e o aparecimento das primeiras manifestações clínicas. Clinicamente, a SBY pode ser dividida em estágio agudo e/ou estágio latente recidivante (Figura 3). Caso o aparecimento dos sinais e sintomas ocorra em um período de três meses, define-se como estágio agudo da doença¹⁰. Nesse estágio, no local da

picada no hospedeiro vertebrado, pode aparecer uma lesão inicial da fase primária da doença, que se deve à inoculação do agente infeccioso, constituindo o eritema crônico migratório (ECM). Este é um sinal clínico característico que se apresenta como um exantema associado ao aumento da temperatura local, progredindo de forma centrífuga e evoluindo para a formação de anéis; porém, podem ocorrer variações, como formas triangulares ou o aparecimento de placas eritematosas. O ECM pode desaparecer sem tratamento e reaparecer de forma localizada ou disseminada cerca de um mês após a picada, período que constitui a fase secundária da doença. Essa manifestação pode ser recorrente durante anos ou pode estar ausente nos pacientes portadores de SBY^{12,20,23}. No entanto, em alguns casos observa-se que não há manifestação do estágio agudo. Dado esse fato é plausível considerar que indivíduos infectados por *B. burgdorferi* podem evoluir diretamente para o estágio latente recorrente, o qual pode durar anos. Nesses casos, o hospedeiro apresenta-se apenas como portador da bactéria, de modo que, em um dado momento da vida, a perda de imunidade poderá resultar em uma ampla variação de sintomas^{7,8}.

É importante que o diagnóstico e o tratamento sejam estabelecidos no estágio agudo, evitando sequelas irreversíveis e a evolução para quadros reumáticos e neurológicos crônicos¹⁰. Além de manifestações cutâneas, essa zoonose inclui em seu espectro clínico sintomas osteoarticulares, neurológicos, cardíacos, psiquiátricos, oculares e imuno-alérgicos^{7,8,12}. O quadro reumático da SBY geralmente acomete grandes articulações, como o joelho, com ocorrência de sintomas oligoarticulares em aproximadamente metade dos pacientes no início da doença ou durante episódios de recidivas. Estudos apontam que a maioria dos pacientes que apresentam quadros de acometimento articular também possuem algum comprometimento neurológico^{6,25}.



Fonte: Autoria própria, 2019.

Figura 3. História natural da síndrome de Baggio-Yoshinari

Alterações neurológicas podem estar presentes tanto no estágio agudo quanto no estágio latente da doença e geralmente ocorrem com a associação de múltiplos sintomas. Na fase aguda, evidencia-se a ocorrência de meningismo, presente em aproximadamente metade dos pacientes, associado, na maioria dos casos, a febre, náuseas, vômitos e cervicalgia. Alguns pacientes apresentam radiculite motora periférica, que desencadeia lesões principalmente nos nervos oculomotor, abducente e facial; radiculite sensitiva periférica; paralisia periférica do nervo facial; e sintomas oculares, com arterite retiniana, neurite óptica e uveíte sendo as complicações mais comuns e graves; mesmo os acometimentos oculares não sendo típicos da SBY, podem atingir até 35% dos enfermos^{6-8,12,20}.

Além dessas alterações, estudos relatam a ocorrência de transtornos psiquiátricos e psicossociais em pacientes sem histórico de enfermidades psiquiátricas. Há relatos de casos nos quais ocorreu o desenvolvimento de comportamento agressivo e de depressão grave, incluindo ideação suicida, inapetência e afastamento social. Ademais, foram descritos casos nos quais pacientes apresentaram distúrbios cognitivos que, apesar de não possuírem sintomatologia específica, incluem, principalmente, perda de memória, distúrbios de linguagem e alterações do sono⁶. Diante do exposto, salienta-se a importância de acompanhamento psicológico/psiquiátrico para pacientes diagnosticados com SBY, em decorrência da possibilidade desses indivíduos desenvolverem manifestações psiquiátricas de grandes repercussões.

De acordo com o estudo de Kowacs et al.²⁶, a ocorrência de cefaleia crônica ocorre em associação com o acometimento dos nervos cranianos, doenças oculares ou arterites temporais. Entretanto, o diagnóstico de cefaleia associada a SBY é difícil devido ao aparecimento, geralmente, na fase latente da doença, além de poder ser facilmente confundida com cronificação de cefaleia primária ou associada ao uso abusivo de analgésicos.

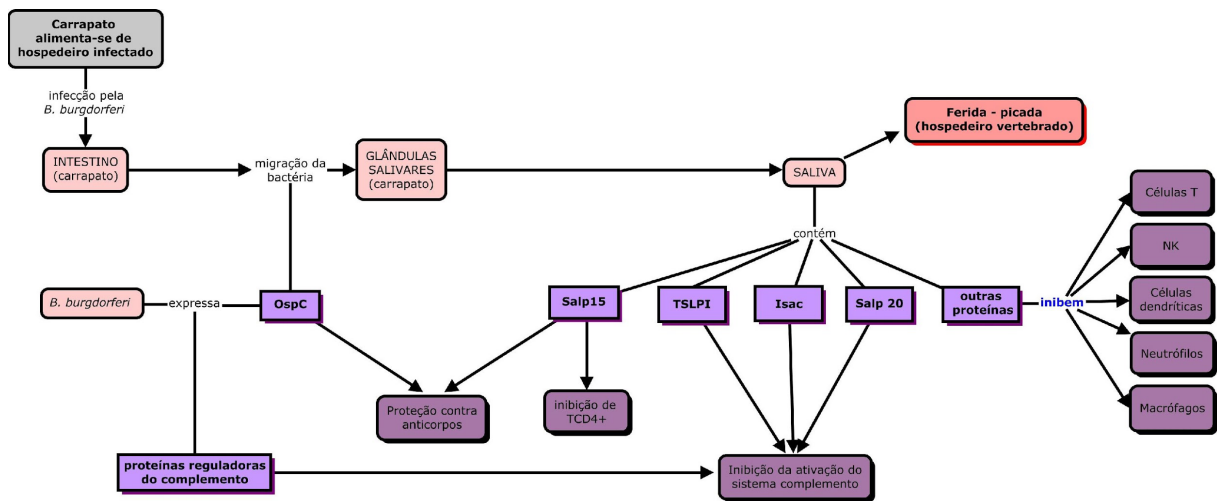
Aspectos imunológicos

O carrapato entra em contato com *B. burgdorferi* quando se alimenta de um hospedeiro infectado. A bactéria migra do seu intestino médio para as glândulas salivares, mediada pela Proteína C da Superfície Externa (*Outer Surface Protein C – OspC*), proteína expressa por esse patógeno. Então, é transportado com a saliva para o hospedeiro vertebrado. Neste, é reconhecida por vários mecanismos da resposta imune, como o sistema complemento (SC) e células da imunidade inata. O reconhecimento de *B. burgdorferi* por células dendríticas leva à maturação destas células e transcrição de genes responsáveis pela expressão de quimiocinas, inibidores de apoptose, metaloproteases de matriz e um largo espectro

de citocinas, incluindo mediadores inflamatórios, atrativas de neutrófilos e citocinas imunomoduladoras. Após a apresentação do antígeno pelas células dendríticas, as células T CD4⁺ auxiliares Th1 e Th2 iniciam a resposta adaptativa, promovendo a liberação de interferon-gama (IFN- γ) e interleucina 4 (IL-4), respectivamente, as quais estão relacionadas com as manifestações de fase aguda. Posteriormente, as citocinas liberadas pelos linfócitos T CD4⁺ induzem a proliferação e diferenciação de linfócitos B e a produção de anticorpos¹.

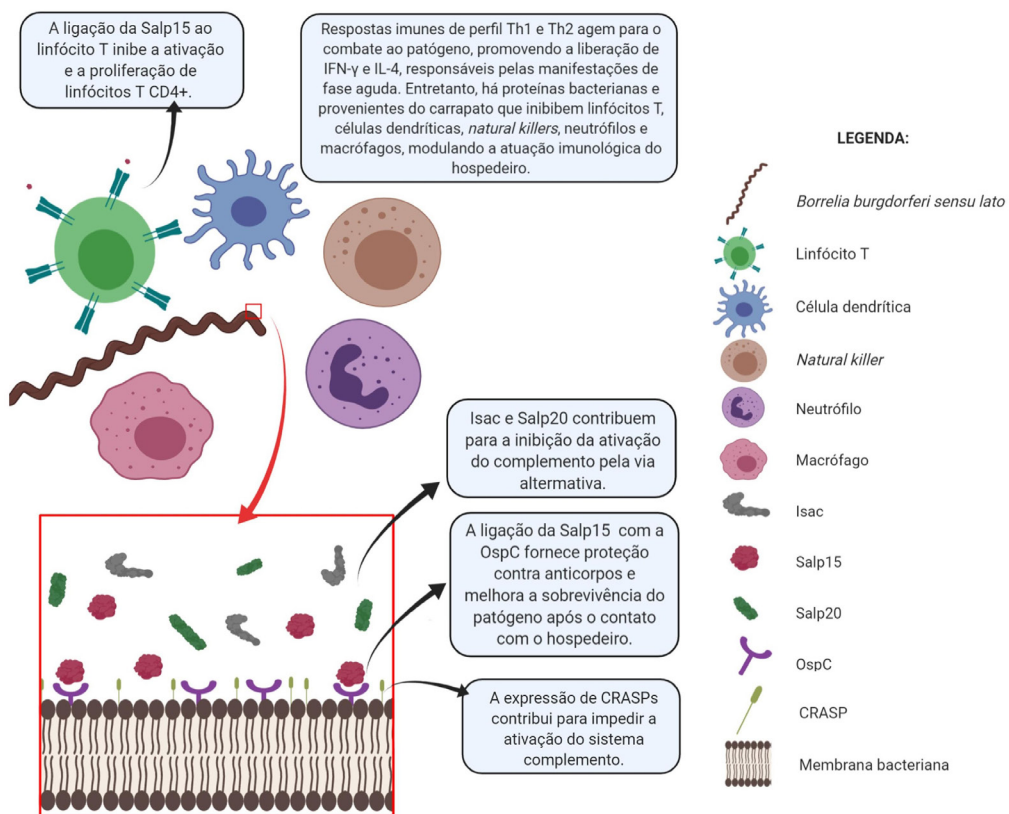
O SC também participa das defesas contra a bactéria e é ativado pela via clássica, pela via alternativa e pela via das lectinas na presença de infecção por *B. burgdorferi*. Um dos mecanismos de atuação do SC consiste na formação de poros no envoltório das espiroquetas, mediante ação do complexo de ataque à membrana (MAC), que através dos fragmentos C5b, C6, C7, e C8 e uma ou mais moléculas de C9, promovem a formação de poros na superfície bacteriana. Os poros formados pelo MAC permitem o influxo de água e íons nas bactérias, o que leva a sua lise por pressão osmótica. Ademais, anticorpos da classe IgG opsonizam, isto é, recobrem e promovem sua fagocitose pela ligação dos receptores Fc presente nos fagócitos²⁷.

Apesar disso, o patógeno utiliza-se de mecanismos, durante sua transmissão e sua disseminação, para evadir-se e modular as respostas imunes inatas e adaptativas do hospedeiro (Figura 4). Sabe-se que há proteínas salivares do carrapato que são capazes de ajudar *B. burgdorferi* a burlar as defesas do organismo, com atividade imunossupressora, anti-complemento e anti-hemostática. Nesse contexto, a Salp15, uma proteína salivar induzida pela alimentação do carrapato, inibe a ativação e a proliferação de linfócitos T CD4⁺ ligando-se especificamente ao co-receptor CD4 das células T. Além disso, interage com a bactéria ligando-se à OspC, fornecendo proteção contra anticorpos e melhorando a sobrevivência do patógeno após o contato com o hospedeiro. Outrossim, há proteínas salivares que inibem os linfócitos B, células dendríticas, células *natural killers* (NK), neutrófilos e macrófagos. Isac e Salp20 são outras duas proteínas da saliva do carrapato que inibem a via alternativa de ativação do SC. Ademais, *B. burgdorferi* é capaz de suprimir a ativação do SC pela expressão de proteínas reguladoras do complemento na sua membrana extracelular, como as CRASPs (*Complemente Regulator Acquiring Surface Proteins*)²⁷ (Figura 5). Em estudo de Schuijt et al.²⁷, no qual é descrita a ação da Salp15 para proteção de morte direta pelo SC, é reportado que a inativação desse mecanismo de defesa é possivelmente crucial para o estabelecimento da infecção por *B. burgdorferi* no hospedeiro vertebrado, na medida em que o SC se constitui como uma importante estratégia do sistema imunológico do hospedeiro.



Fonte: Autoria própria, 2019.

Figura 4. Processo de infecção por *B. burgdorferi* e mecanismos de escape da resposta do hospedeiro



Fonte: Autoria própria, 2020.

Figura 5. Resposta imune à infecção por *B. burgdorferi*

Diagnóstico

No Brasil, sempre que o indivíduo desenvolver oligoartrite de grandes articulações realiza-se a pesquisa da SBY, analisando antecedentes epidemiológicos e clínicos. Contudo, deve-se pensar na hipótese de SBY não apenas em casos de oligoartrite, mas na ocorrência de qualquer um dos sintomas sistêmicos da zoonose e/ou em indivíduos que apresentem epidemiologia compatível com a picada de carrapatos ou início de sintomas após visita às áreas de risco.

Os parâmetros maiores para o diagnóstico são: 1) epidemiologia positiva, 2) eritema migratório ou sintomas sistêmicos, como manifestações oftalmológicas, articulares, neurológicas e cardíacas, e 3) sorologia positiva para *B. burgdorferi*. É relevante a confirmação sorológica, mas devido à baixa especificidade e sensibilidade dos testes sorológicos no Brasil, observa-se a ocorrência de falsos-negativos e falsos-positivos. Segundo reportado por Costa e Yoshinari⁷, os testes realizados na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo apresentam frequência de resultado positivo em 64,7% dos pacientes com SBY e em 16% dos não infectados; com isso, concluem que essa sorologia, no país, não é útil como procedimento de triagem e deve-se ter cautela na sua utilização como critério diagnóstico. Segundo os autores supracitados, além de Basile et al.¹, a razão para as baixas especificidade e sensibilidade dos testes sorológicos realizados para diagnóstico da SBY é que, nesses procedimentos, são utilizados antígenos de *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii* ou *B. afzelii*, para avaliar imunoglobulinas da *B. burgdorferi sensu lato* encontrada no Brasil.

Como parâmetros menores, são considerados: 1) antecedentes de episódios sistêmicos compatíveis com SBY, 2) sintomas da síndrome de fadiga crônica (SFC) e 3) distúrbios de autoimunidade^{7,14,20,25}. Considera-se caso positivo de SBY na presença de três parâmetros maiores ou de dois maiores e dois menores. A doença não é caso de notificação compulsória no Brasil, já que não é letal na fase aguda. No entanto, existem grandes custos financeiros para tratar danos relacionados aos sintomas recidivantes do estágio latente, causados, na maioria dos casos, por diagnósticos tardios¹⁰.

O acompanhamento de diversos pacientes com diagnóstico de SBY possibilitou a caracterização de duas entidades para as manifestações reacionais: sintomatologia compatível com a SFC e complicações relacionadas ao mau funcionamento do sistema imunológico. Durante a evolução da SBY, pacientes podem apresentar sintomatologia compatível com as doenças autoimunes. Já a SFC é uma enfermidade orgânica e adquirida, que se manifesta com distúrbios neurológicos, imunológicos, produção deficiente de energia e troca iônica celular inadequada, a partir do envolvimento da medula espinhal e dos sistemas nervosos central e periférico⁷. Diante disso, compreende-

se a dificuldade para diagnóstico de pacientes portadores de SBY, já que essa se configura como uma enfermidade complexa na qual o indivíduo acometido pode desenvolver diversos quadros clínicos e laboratoriais como forma de evolução da doença.

Tratamento

Frequentemente, o tratamento da SBY não é satisfatório, especialmente se houver morosidade no diagnóstico clínico. A antibioticoterapia é a mesma utilizada no tratamento da DL clássica, diferindo quanto ao tempo de tratamento, que deve ser superior a três meses, quando houver morosidade no diagnóstico^{1,6,7}. O tratamento correto é fundamental para evitar os episódios de recorrência, uma vez que, no Brasil, pacientes que não realizam o tratamento adequado ainda na fase aguda têm recidiva dos sintomas em 75% dos casos^{7,8,11}. Cabe ressaltar que os episódios de recorrências são os mais difíceis de apresentar sucesso terapêutico, pois há casos de recidiva infecciosa, e outros pacientes que evoluem com sintomas da SFC e/ou relacionados às doenças autoimunes^{7,8,10}. Dessa forma, percebe-se que, apesar dos esforços e das conquistas alcançadas, o tratamento da SBY não é satisfatório em todos os casos, pois a SBY não é enfermidade única, mas uma constelação de complexos sintomas infecciosos e reacionais desencadeados pela *B. burgdorferi*.

No estágio agudo, utiliza-se a doxiciclina 100 mg, duas vezes ao dia, por quatro semanas^{10,12,26} ou amoxicilina 500 mg, quatro vezes ao dia, por quatro semanas¹⁰. Já para os pacientes diagnosticados no estágio latente recidivante, recomenda-se o uso prolongado da doxiciclina 100 mg duas vezes ao dia por três meses^{12,26}.

Para tratar as manifestações neurológicas, utiliza-se ceftriaxona 2 g/dia/intravenosa ou penicilina 2,4 milhões de unidades/dia/intravenosa por 30 dias, complementados pelo uso de antibiótico oral como a doxiciclina (100 mg), administrada duas vezes ao dia por dois a três meses, que tem a função de prevenir futuros episódios de recorrência^{6,10,12,26}.

Para casos de dores nas articulações persistentes mesmo após o tratamento com as opções citadas anteriormente, há relatos de sucesso ao se administrar sulfassalazina 2 g/dia ou hidroxiquina 400 mg²⁶. O antimalárico também tem-se mostrado ser uma droga útil como agente imunomodulador, auxiliando no combate ao processo inflamatório causado pela inflamação e autoimunidade^{7,10,14}. Infelizmente, não há descrições na literatura médica ou referências sobre a abordagem terapêutica efetiva da SFC, complicação relativamente comum na SBY.

CONCLUSÕES

Com base nas informações apresentadas, nota-

se que a SBY é uma doença emergente que merece atenção da saúde pública e da comunidade científica. Apesar das semelhanças com a DL, as quais tornam a diferenciação entre as duas zoonoses difícil, a SBY apresenta particularidades, como a progressão para eventos crônicos

e o surgimento de sequelas irreparáveis para o paciente. Salienta-se a necessidade de mais estudos relacionados às implicações da cepa brasileira nas manifestações clínicas, e desenvolvimento de métodos diagnósticos e fármacos mais eficazes no tratamento da SBY.

Conflitos de interesse: Nenhum conflito de interesse, financeiro ou outro, é declarado pelos autores.

Agradecimentos: Ao Prof. Dr. Natalino Hajime Yoshinari, Dr. Nilton Salles Rosa Neto e Dr. Pedro André Kowacs pela disponibilidade em ajudar e pelos ensinamentos sobre a SBY.

Participação dos autores: *Silva VS, Santana MM, Gomes DLX, Medeiros EP* – Planejamento do projeto, processo de coleta e análise dos dados e elaboração e revisão do manuscrito. *Cordeiro MF, Takenami I* – Orientação científica, confecção do manuscrito e revisão.

REFERÊNCIAS

- Basile RC, Yoshinari NH, Mantovani E, Bonoldi VN, Macoris DD, Queiroz-Neto A. Brazilian borreliosis with special emphasis on humans and horses. *Braz J Microbiol.* 2017;48(1):167-72. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bjm.2016.09.005>.
- Gonçalves DD, Moura RA, Nunes M, Carreira T, Vidotto O, Freitas JC, et al. *Borrelia burgdorferi* sensu lato in humans in a rural area of Paraná State, Brazil. *Braz J Microbiol.* 2015;46(2):571-5. doi: <https://doi.org/10.1590/S1517-838246220140097>.
- Lopes FA, Rezende J, Silva DBDS, Alves FCG, Oliveira CE, Costa IPD. Molecular evidence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in patients in Brazilian central-western region. *Rev Bras Reumatol Engl Ed.* 2017;57(6):641-5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rbre.2017.05.001>.
- Yoshinari NH, Barros PJJ, Cruz FCM, Oyafuso LK, Mendonca M, Baggio D, et al. Clínica e sorologia da doença de Lyme no Brasil. *Rev Bras Reumatol* 1992;32(Supl.):57.
- Yoshinari NH, Barros PJJ, Yasuda PH, Baggio D, Steere AC, Pagliarini RC, et al. Estudo epidemiológico da doença de Lyme no Brasil. *Rev Hosp Clin Fac Med Univ Sao Paulo.* 1992;47(2):71-5.
- Shinjo SK, Gauditano G, Marchiori PE, Bonoldi VLN, Costa IPD, Mantovani E, et al. Manifestação neurológica na síndrome de Baggio-Yoshinari (síndrome brasileira semelhante à doença de Lyme). *Rev Bras Reumatol.* 2009;49(5):492-505. doi: <https://doi.org/10.1590/S0482-50042009000500003>.
- Costa IP, Yoshinari NH. Doença de Lyme símile brasileira (Síndrome de Baggio-Yoshinari). In: Shinjo SK, Moreira C, editores. Livro da Sociedade Brasileira de Reumatologia. São Paulo: Manole/AMB; 2019. p.438-52.
- Yoshinari NH, Mantovani E, Bonoldi VL, Marangoni RG, Gauditano G, Brazilian Lyme-like disease or Baggio-Yoshinari syndrome: exotic and emerging Brazilian tick-borne zoonosis. *Rev Assoc Med Bras.* 2010;56(3):363-9. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302010000300025>.
- Oliveira A, Fonseca AH, Costa CM, Mantovani E, Yoshinari NH. Growth, cysts and kinetics of *Borrelia garinii* (Spirochaetales: Spirochaetacea) in different culture media. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2010;105(5):717-9. doi: <https://doi.org/10.1590/S0074-02762010000500020>.
- Gouveia EA, Alves MF, Mantovani E, Oyafuso LK, Bonoldi VL, Yoshinari NH. Profile of patients with Baggio-Yoshinari syndrome admitted at “Instituto de Infectologia Emilio Ribas”. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2010;52(6):297-303. doi: <https://doi.org/10.1590/S0036-46652010000600003>.
- Mantovani E, Marangoni RG, Gauditano G, Bonoldi VL, Yoshinari NH. Amplification of the flgE gene provides evidence for the existence of a Brazilian borreliosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2012;54(3):153-7. doi: <https://doi.org/10.1590/S0036-46652012000300007>.
- Rodrigues BEM, Branco ABC, Amaral BA, Franca MD, Loureiro TGC. Optic neuritis and chorioretinitis as ocular manifestations of borreliosis in Brazil: three cases reported. *Rev Bras Oftalmol.* 2017;76(5):259-61. doi: <https://doi.org/10.5935/0034-7280.20170054>.
- Yoshinari NH, Vasconcelos SA, Tiriba AdC, Gauditano G, Mantovani E, Bonoldi VLN. Relato inusitado de micro-organismos latentes em animais: riscos à pesquisa e à saúde dos funcionários? *Rev Bras Reumatol.* 2009;49(5):506-28. doi: <https://doi.org/10.1590/S0482-50042009000500004>.
- Miziara CS, Serrano VA, Yoshinari N. Passage of *Borrelia burgdorferi* through diverse Ixodid hard ticks causes distinct diseases: Lyme borreliosis and Baggio-Yoshinari syndrome. *Clinics.* 2018;73:e394. doi: [10.6061/clinics/2018/e394](https://doi.org/10.6061/clinics/2018/e394).
- Mantovani E, Costa IP, Gauditano G, Bonoldi VLN, 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(4):443-56. doi: <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2006005000082>.
- Melo AL, Aguiar DM, Spolidorio MG, Yoshinari NH, Matushima ER, Labruna MB, et al. Serological evidence of exposure to tick-borne agents in opossums (*Didelphis* spp.) in the state of São Paulo, Brazil. *Rev Bras Parasitol Vet.* 2016;25(3):348-52. doi: <https://doi.org/10.1590/S1984-29612016028>.
- Montandon CE, Yoshinari NH, Milagres BS, Mazioli R, Gomes GG, Moreira HN, et al. Evidence of *Borrelia* in wild and domestic mammals from the state of Minas Gerais, Brazil. *Rev Bras Parasitol Vet.* 2014;23(2):287-90. doi: <https://doi.org/10.1590/S1984-29612014040>.

18. Nascimento DAG, Vieira RFC, Vieira TSWJ, Toledo RS, Tamekuni K, Santos NJR, et al. Serosurvey of *Borrelia* in dogs, horses, and humans exposed to ticks in a rural settlement of southern Brazil. *Rev Bras Parasitol Vet.* 2016;25(4):418-22. doi: <https://doi.org/10.1590/s1984-29612016085>.
19. 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. doi: <https://doi.org/10.1590/S0074-02762003000300004>.
20. Passos SD, Gazeta RE, Latorre MoR, Durigon EL, Gauditano G, Yoshinari NH. Epidemiological characteristics of Lyme-like disease in children. *Rev Assoc Med Bras.* 2009;55(2):139-44. doi: <https://doi.org/10.1590/S0104-42302009000200015>.
21. Barros PJ, Levy LH, Monteiro FG, Yoshinari NH. Lyme disease: cutaneous involvement and treatment of the initial phases. *Rev Assoc Med Bras.* 1993;39(3):170-2.
22. Dall'Agnol B, Michel T, Weck B, Souza UA, Webster A, Leal BF, et al. *Borrelia burgdorferi sensu lato* in *Ixodes longiscutatus* ticks from Brazilian Pampa. *Ticks Tick Borne Dis.* 2017;8(6):928-32. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ttbdis.2017.08.003>.
23. Carranza-Tamayo CO, Costa JN, Bastos WM. Lyme disease in the state of Tocantins, Brazil: report of the first cases. *Braz J Infect Dis.* 2012;16(6):586-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2012.07.013>.
24. Vien VP, Bassi R, Maxim T, Bogoch II. Lyme disease vs Baggio-Yoshinari syndrome in a returned traveller from Brazil. *J Travel Med.* 2017;24(5). doi: <https://doi.org/10.1093/jtm/tax055>.
25. Rosa Neto NS, Gauditano G, Yoshinari NH. Chronic lymphomonocytic meningoencephalitis, oligoarthritis and erythema nodosum: report of Baggio-Yoshinari syndrome of long and relapsing evolution. *Rev Bras Reumatol.* 2014;54(2):148-51. doi: <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2014.03.010>.
26. Kowacs PA, Martins RT, Piovesan EJ, Pinto MC, Yoshinari NH. Chronic unremitting headache associated with Lyme disease-like illness. *Arq Neuropsiquiatr.* 2013;71(7):470-3. doi: <https://doi.org/10.1590/0004-282X20130064>.
27. Schuijt TJ, Hovius JW, van Burgel ND, Ramamoorthi N, Fikrig E, van Dam AP. The tick salivary protein Salp15 inhibits the killing of serum-sensitive *Borrelia burgdorferi sensu lato* isolates. *Infect Immun.* 2008;76(7):2888-94. doi: [10.1128/IAI.00232-08](https://doi.org/10.1128/IAI.00232-08).

Recebido: 29.07.2020

Aceito: 22.09.2020