



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Faculdade de Ciências da Saúde



Morfeia na Beira Interior:

Uma Manifestação de Borreliose de Lyme?

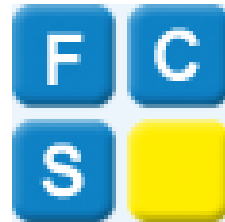
Maria Margarida Ribeiro Proença

Dissertação de Mestrado

Covilhã - Junho de 2009

UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Faculdade de Ciências da Saúde



Morfeia na Beira Interior: Uma Manifestação de Borreliose de Lyme?

Maria Margarida Ribeiro Proença

Orientada por:

**Professora Doutora Isabel Cristina de
Albuquerque Epifânio da Franca**

Dissertação apresentada à Universidade da Beira Interior para
obtenção do grau de Mestre em Medicina

Covilhã - Junho de 2009

RESUMO

Introdução: A borreliose de Lyme é uma doença infecciosa multissistémica que se assume como emergente em Portugal. A apresentação atípica no nosso país, provavelmente associada à infecção por *Borrelia lusitaniae*, tem dificultado o diagnóstico correcto desta espiroquetose. Justifica-se, pelo motivo enunciado, um maior nível de suspeição perante manifestações inespecíficas da doença. A morfeia é uma dermatose cuja associação com a infecção por *Borrelia burgdorferi* sensu lato tem sido alvo de investigação sistemática, mas não está ainda esclarecida. O objectivo do presente trabalho consiste na determinação da possibilidade de uma correlação entre a morfeia e a borreliose de Lyme na região da Guarda.

Métodos: Este estudo observacional descritivo foi realizado com o intuito de avaliar retrospectivamente uma amostra de dez doentes com morfeia seguidos no Serviço de Dermatologia da Unidade Local de Saúde da Guarda. Os dados necessários foram obtidos mediante revisão dos processos clínicos e entrevista dos doentes. Foi efectuada uma análise estatística descritiva através do cálculo de medidas como frequências, percentagens e médias.

Resultados e Discussão: Os dez doentes da amostra estudada eram naturais e residentes no distrito da Guarda, região em que a presença de *Ixodes ricinus* já foi referida e onde foram detectados alguns casos seropositivos para borreliose de Lyme. O enquadramento epidemiológico efectuado permitiu verificar que a localização das habitações e respectivas características, o contacto com

animais e as ocupações profissionais e recreativas condicionam a exposição dos doentes a ambientes propícios à mordedura de carraça, ainda que a mesma tenha sido assinalada em apenas dois casos. Relativamente à informação clínica, constatou-se, nalguns doentes, a existência de sintomatologia acompanhante das lesões de morfeia, sugerindo a possível associação destas a outras manifestações eventualmente relacionadas com a referida espiroquetose. Não foram encontrados antecedentes de sinais clínicos específicos de borreliose de Lyme ou de outras patologias causadas por mordedura de carraça. Testes serológicos de rastreio foram os únicos exames complementares de diagnóstico solicitados para avaliação da possível infecção por *Borrelia burgdorferi* sensu lato nestes doentes.

Conclusões: A verificação da exposição dos doentes a factores de risco para mordedura de carraça e as informações clínicas obtidas permitem confirmar a necessidade de investigar de forma sistemática, por métodos complementares de diagnóstico adequados que deverão ir para além dos testes de rastreio, a origem borreliana da esclerodermia circunscrita.

Palavras-chave: *Borrelia burgdorferi* sensu lato, *Borrelia lusitaniae*, borreliose de Lyme, epidemiologia, esclerodermia circunscrita

ABSTRACT

Introduction: Lyme borreliosis is a multisystem infectious disease believed to be emerging in Portugal. The atypical presentation in our country, possibly related to the infection with *Borrelia lusitaniae*, has led to difficulties in diagnosing this spirochetosis. Therefore, a higher level of suspicion is required when evaluating non-specific manifestations of the disease. Although still not clarified, morphea is a dermatosis which linkage to *Borrelia burgdorferi* sensu lato infection has been open to systematic investigation. The aim of the present research is to determine the possibility of a correlation between morphea and Lyme borreliosis, in Guarda region.

Methods: This observational descriptive study was designed to retrospectively evaluate a sample of ten patients with morphea followed up at the Unidade Local de Saúde da Guarda Dermatology Department. The data was collected by reviewing clinical files and by patients' interviewing. A descriptive statistical analysis was performed through the calculus of measures like frequencies, percentages and means.

Results and Discussion: All patients were born and are living in Guarda district, where *Ixodes ricinus* has already been identified and some Lyme borreliosis' seropositive cases have been detected. An epidemiological approach led to the findings that the location and characteristics of the houses, the contact with animals and the professional and recreational activities of the patients expose them to environmental risk for tick bites, even if bites were recalled in only two

cases. Concerning clinical information, symptoms accompanying the morphea lesions and coexistence with other manifestations potentially associated with the studied spirochetosis were present in some cases. There was no previous history of specific signs of Lyme borreliosis or other vector-borne diseases. Serologic first-tier testing was the only diagnostic modality used to assess the possible infection with *Borrelia burgdorferi* sensu lato in these patients.

Conclusions: Exposure to risk factors for tick bites and the clinical data determine the need for further investigation of a borrelian etiology for localized scleroderma in these patients, by the use of appropriate laboratory examinations.

Key words: *Borrelia burgdorferi* sensu lato, *Borrelia lusitaniae*, epidemiology, localized scleroderma, Lyme borreliosis

AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Isabel da Franca, por generosamente ter aceite o meu convite para a orientação deste trabalho, fazendo com que permanecesse sempre na direcção certa. Agradeço toda a compreensão e amizade nos momentos difíceis ao longo deste ano.

À Dr.^a Maria de Fátima Cabral, pelas condições essenciais que criou para que a elaboração deste estudo fosse possível e pela forma atenciosa como sempre o fez.

À Professora Doutora Luiza Granadeiro, por me ter mostrado o melhor caminho para a definição deste trabalho.

À Dr.^a Helena Melo e ao Dr. José Figueiredo, pelo aconselhamento científico.

Ao Dr. Paulo Ratado e à Dr.^a Patrícia Fonseca, pela cedência dos dados laboratoriais.

Às Sr.^{as} Enfermeiras Lurdes Mocho e Paula, à Sr.^a D.^a Isabel Isidoro e à Sr.^a D.^a Odete Mingacho, por toda a ajuda prestada na recolha de informação.

Aos meus pais, à Mané e ao Pedro pelo apoio e amor incondicionais.

À minha família.

Aos meus amigos.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACA – Acrodermatite crónica atrófica

B. afzelli – *Borrelia afzelli*

***B. burgdorferi* s. l.** – *Borrelia burgdorferi* sensu lato

***B. burgdorferi* s. s.** – *Borrelia burgdorferi* sensu stricto

B. garinii – *Borrelia garinii*

B. lusitaniae – *Borrelia lusitaniae*

B. spielmanii – *Borrelia spielmanii*

DNA - Ácido desoxirribonucleico

ECM – Eritema crónico migrante

ELISA - Enzyme-linked immunosorbent assay

IFI - Imunofluorescência indirecta

I. ricinus – *Ixodes ricinus*

LB – Linfocitoma borreliano

PCR – Polymerase chain reaction (ou reacção de polimerização em cadeia)

SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*

ULS – Unidade Local de Saúde

ÍNDICE GERAL

RESUMO.....	i
ABSTRACT	iii
AGRADECIMENTOS	v
LISTA DE ABREVIATURAS.....	vi
ÍNDICE GERAL	vii
ÍNDICE DE TABELAS	viii
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	ix
ÍNDICE DE FIGURAS	x
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Objectivos.....	4
2. METODOLOGIA.....	5
2.1. Amostra.....	5
2.2. Colheita dos dados	6
2.3. Análise estatística	6
3. RESULTADOS	7
3.1. Dados epidemiológicos	8
3.2. Dados clínicos.....	12
4. DISCUSSÃO	18
4.1. Sobre a epidemiologia	18
4.2. Sobre a clínica.....	23
4.3. Limitações do estudo	30
5. CONCLUSÕES	32
5.1. Perspectivas futuras	33
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35
7. ANEXOS.....	41
7.1. Autorização do Presidente do Conselho de Administração e da Comissão de Ética	41
7.2. Formulário utilizado na recolha de dados.....	43

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1: Idade e Sexo dos Doentes	7
Tabela 2: Tempo decorrido desde o aparecimento da morfeia até à primeira consulta.....	13
Tabela 3: Sintomatologia acompanhante das lesões	15
Tabela 4: Antecedentes de doença não esclarecida.....	16
Tabela 5: Exames complementares de diagnóstico	17

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Local de Residência dos doentes	8
Gráfico 2: Tipo de Residência	9
Gráfico 3: Características da Residência	9
Gráfico 4: Características da Localização da Residência.....	10
Gráfico 5: Contacto com animais	10
Gráfico 6: Ocupação profissional dos doentes	11
Gráfico 7: Localização das lesões de morfeia	13
Gráfico 8: Distribuição dos diferentes tipos de morfeia	14

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Morfeia generalizada - Doente nº 8.....	14
Figura 2: Morfeia bolhosa - Doente nº 10.....	14

1. INTRODUÇÃO

A borreliose de Lyme é uma doença infecciosa multissistémica causada por bactérias espiroquetídicas do complexo *Borrelia burgdorferi* sensu lato (*B. burgdorferi* s. l.). (1) Este é constituído por catorze espécies diferentes descritas até ao momento, das quais apenas quatro foram definitivamente consideradas patogénicas para o homem: *B. burgdorferi* sensu stricto (*B. burgdorferi* s. s.), *B. garinii*, *B. afzelii* e *B. spielmanii*. (2) As carraças do género *Ixodes* são os vectores com maior importância na transmissão da infecção, sendo *Ixodes ricinus* (*I. ricinus*) a espécie prevalente na Europa. (3)

Nos Estados Unidos e na Europa, assume-se como a infecção transmitida por mordedura de carraça mais frequente, sendo referida como doença emergente em Portugal. (4,5) Baptista *et al.* confirmaram a presença de *I. ricinus* em várias regiões do nosso país, assim como a infecção no vector por espécies de *B. burgdorferi* s. l., predominantemente *B. lusitaniae*. (6) As previsões actuais relativas às alterações climáticas apontam no sentido de uma temperatura mais propícia à actividade das carraças no Centro e Norte do País, onde se concentra a maior parte da população, sendo de antecipar um aumento da prevalência desta borreliose. (5) Assim, a necessidade de um diagnóstico correcto e da notificação da doença, até agora claramente sub-declarada, (4) torna-se progressivamente mais evidente.

As principais manifestações associadas à borreliose de Lyme são do foro dermatológico, neurológico, reumatológico e cardíaco. (7) Cada espécie parece apresentar um tropismo próprio. Assim, *B. burgdorferi* s. s., o único agente isolado de humanos nos Estados Unidos, apresenta maior afinidade

pelas articulações, enquanto *B. garinii* e *B. afzelii*, as estirpes predominantes na Europa, se associam com maior frequência a afecções neurológicas e cutâneas, respectivamente. (2) *B. spielmanii*, recentemente reconhecida como patogénica humana, apresenta uma estreita relação com *B. afzelii* e idêntico tropismo pela pele. (2) A grande heterogeneidade do agente etiológico e a distribuição não uniforme das espécies parecem condicionar um espectro clínico variável de acordo com a região geográfica. (8) A apresentação clínica atípica nos casos em que se obtiveram os primeiros isolados de *B. lusitaniae* (9,10) conduz à suposição de que a inespecificidade da doença em Portugal possa estar relacionada com a infecção por esta estirpe.

A pele é o órgão mais afectado, estando envolvida em cerca de 80% dos casos de infecção por *B. burgdorferi* s. l.. (11)

As dermatoses podem dividir-se em específicas e inespecíficas. (12)

As primeiras, indubitavelmente associadas a borreliose de Lyme e que permitem o diagnóstico da doença, são o eritema crónico migrante (ECM), a acrodermatite crónica atrófica (ACA) e o linfocitoma borreliano (LB). (11) As lesões cutâneas designadas inespecíficas, que englobam a esclerodermia circunscrita, são aquelas cuja correlação definitiva com a infecção por *B. burgdorferi* s. l. não foi ainda estabelecida mas tem sido alvo de investigação sistemática, não só devido à sua analogia com as manifestações características da doença, mas também pela controvérsia gerada a partir de resultados contraditórios na identificação do microrganismo nas respectivas lesões. (12)

A morfeia, também denominada esclerodermia circunscrita, é uma doença de causa desconhecida que cursa com inflamação do tecido conjuntivo

– histologicamente, observa-se infiltrado perivascular e intersticial moderado constituído por linfócitos e plasmócitos e espessamento dos feixes de colagénio na derme reticular – e culmina em fibrose proeminente – fase em que se verifica homogenização do colagénio, desaparecimento do infiltrado inflamatório e atrofia dos anexos cutâneos. (13,14)

A etiologia borreliana da morfeia foi proposta pela primeira vez em 1985 por Aberer e colaboradores. (15) Desde então, foram realizados vários estudos com o objectivo de esclarecer esta associação, ainda controversa. A principal dificuldade parece residir na selecção do método para demonstrar a participação do microrganismo na patogenia da esclerodermia circunscrita. (16)

A identificação de espiroquetas por técnicas de histoquímica e imuno-histoquímica foi referida por alguns autores, (17,18) mas outros afirmam que este é um método pouco fiável pela difícil interpretação e susceptibilidade a artefactos. (19,20) Em 2007, a avaliação de um novo procedimento na técnica de imuno-histoquímica, a “focus-floating microscopy”, demonstrou elevada sensibilidade e especificidade na detecção de *Borrelia* sp.. (16)

A cultura é o método de eleição para a confirmação de infecção activa, mas ainda que já conseguida em lesões de morfeia, (21) é um método moroso e cuja sensibilidade ainda não foi definida. (7)

Embora as serologias sejam amplamente utilizadas na prática clínica, a sua uniformização na Europa não foi conseguida, sendo os níveis de sensibilidade e especificidade muito variáveis. (22,23)

A reacção de polimerização em cadeia (Polymerase Chain Reaction – PCR) para amplificação de DNA borreliano em lesões de morfeia foi utilizada pela primeira vez com sucesso em 1993 por Schempp e colaboradores. (24)

Desde então, vários estudos utilizaram o mesmo método, mas os resultados obtidos foram contraditórios.

De salientar a relevância atribuída aos exames complementares em detrimento do enquadramento epidemiológico e dos achados clínicos na maioria dos estudos, quando o diagnóstico de borreliose de Lyme se deve basear essencialmente na clínica. (25)

1.1. Objectivos

O objectivo geral da presente investigação consistiu em determinar a possibilidade de uma correlação entre a morfeia e a borreliose de Lyme na região da Guarda.

Definiram-se como objectivos específicos:

- i) compreender o enquadramento epidemiológico dos doentes com morfeia;
- ii) determinar a ocorrência de manifestações clínicas associadas ou eventualmente associadas a borreliose de Lyme;
- iii) apontar os exames complementares solicitados na avaliação dos doentes com morfeia;
- iv) reconhecer antecedentes de patologias associadas a mordedura de carraça;
- v) concluir da existência de antecedentes de doença não esclarecida em que o diagnóstico diferencial com manifestações da borreliose pudesse ser considerado.

2. METODOLOGIA

Pela ausência de intervenção sobre a amostra e mera pretensão de descrever dados sobre a mesma, o presente trabalho define-se como observacional descritivo. (26) Pode ainda ser classificado como retrospectivo, uma vez que as informações obtidas se referem ao período de tempo decorrido entre o passado e o presente. (26)

2.1. Amostra

O presente estudo teve como população-alvo os doentes com diagnóstico clínico de morfeia seguidos no Serviço de Dermatologia da Unidade Local de Saúde (ULS) da Guarda. Obedecendo a este critério, foi obtida uma listagem de dezasseis nomes de doentes a partir das agendas das consultas de Dermatologia e dos registos dos exames histopatológicos.

Decidiu-se pela exclusão dos casos em que se verificou a inacessibilidade ao processo clínico ou a impossibilidade de o doente ou familiares próximos responderem ao questionário. A amostra final foi constituída por dez doentes.

2.2. Colheita dos dados

A obtenção dos dados foi efectuada através da combinação de dois métodos: a análise documental e a entrevista.

A consulta dos processos clínicos foi realizada de Dezembro de 2008 a Janeiro de 2009, após autorização do Presidente do Conselho de Administração e da Comissão de Ética da ULS da Guarda (Anexo 7.1.).

As entrevistas decorreram em Fevereiro e Março de 2009.

As informações pesquisadas constam do formulário em anexo (Anexo 7.2.).

2.3. Análise estatística

Para o tratamento dos dados foram utilizadas duas aplicações: o *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* versão 17.0 e o *Microsoft Excel 2007*. Realizou-se uma análise estatística descritiva através do cálculo de medidas como frequências, percentagens e médias.

3. RESULTADOS

A amostra estudada é constituída por dez doentes com o diagnóstico de morfeia, seis do sexo feminino e quatro do sexo masculino. A idade média dos doentes no momento do questionário foi de 51 anos (51,3), tendo variado de 17 a 82 anos de idade.

Doente	Idade	Sexo
1	25	Feminino
2	17	Feminino
3	82	Feminino
4	33	Feminino
5	76	Feminino
6	79	Masculino
7	32	Masculino
8	74	Masculino
9	30	Feminino
10	65	Masculino

Tabela 1 Idade e Sexo dos Doentes

3.1. Dados epidemiológicos

Todos os doentes eram naturais e residentes no distrito da Guarda. Apenas num caso foi referido um concelho de naturalidade diferente do de residência: a doente nº 2 nasceu no concelho da Guarda e reside actualmente no concelho de Celorico.

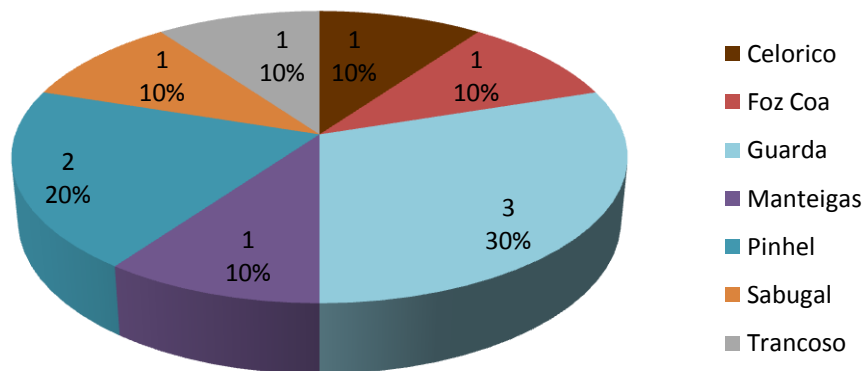


Gráfico 1 Local de Residência dos doentes

Quatro doentes referiram residência temporária noutros locais: um em Lisboa e três em Angola.

Os gráficos 2 a 4 caracterizam a residência dos doentes.

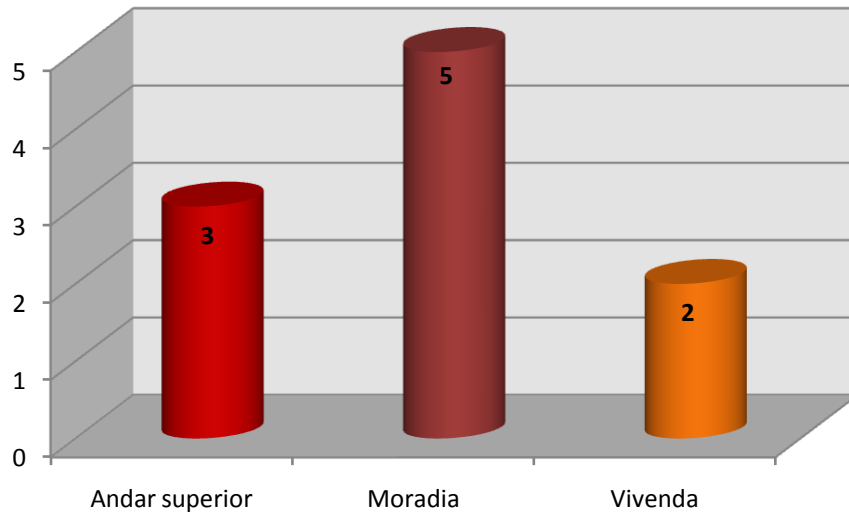


Gráfico 2 Tipo de Residência

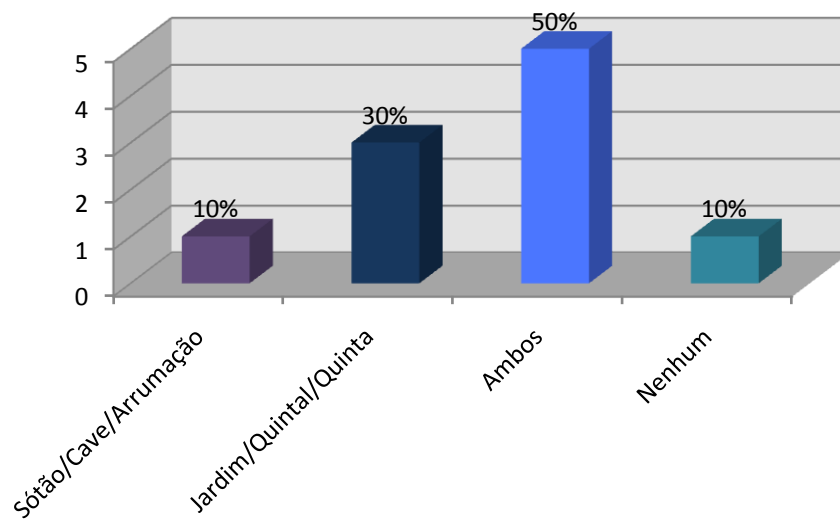


Gráfico 3 Características da Residência

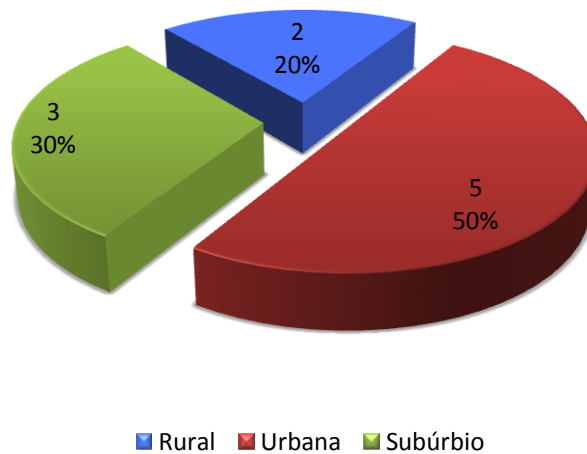


Gráfico 4 Características da Localização da Residência

Todos os doentes referiram proximidade da habitação a zonas de vegetação com árvores, arbustos ou relva. Em 50% dos casos, havia também cursos de água na vizinhança.

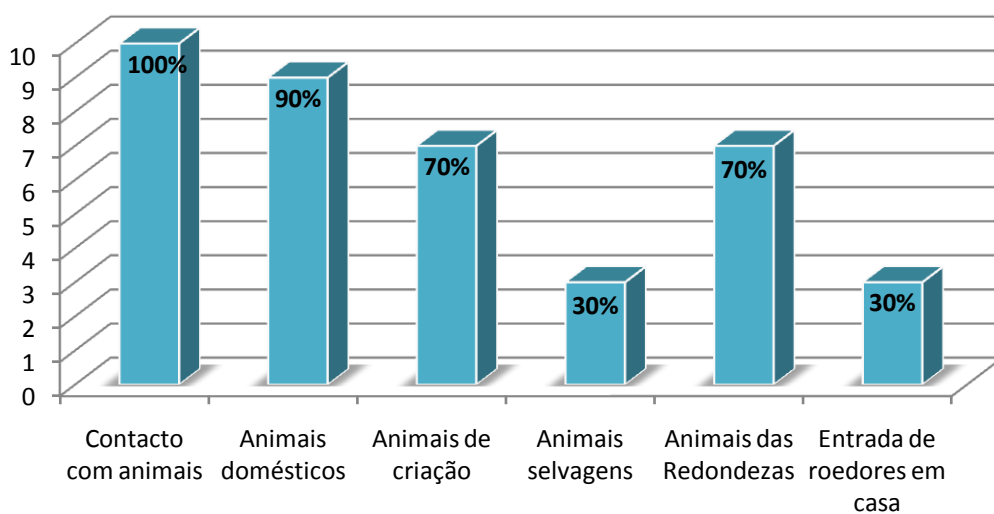


Gráfico 5 Contacto com animais

Como é possível constatar no gráfico 5, todos os doentes tiveram contacto com animais. Verificou-se predomínio dos animais de companhia, tendo sido mencionados apenas cães e gatos. Relativamente a animais de criação, destacaram-se as galinhas, o gado bovino e o gado suíno; o contacto com gado caprino, patos, coelhos e pombos ocorreu somente em casos pontuais. Animais selvagens foram referidos por três doentes que praticavam caça, adquirindo maior relevância os coelhos selvagens, as lebres e as perdizes. Os doentes afirmaram a presença de cães e gatos vadios e roedores na área de residência.

A prática de actividades ao ar livre, do foro profissional ou recreativo, foi mencionada por todos os doentes. Essas ocupações tiveram lugar fora do concelho de residência apenas no caso dos doentes nº 7 (Alentejo) e nº 9 (Algarve).

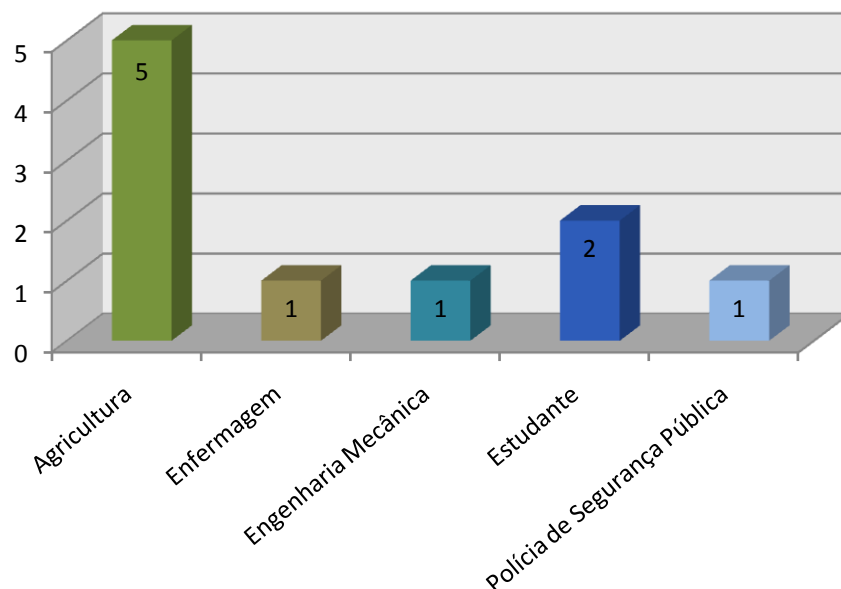


Gráfico 6 Ocupação profissional dos doentes

Actividades recreativas foram descritas por oito doentes, tendo sido predominantes a jardinagem, o campismo e a caça. No caso das doentes nº 1 e nº 2, foi referido que durante a infância brincavam ao ar livre em jardins e quintas. Jogging e pesca foram reportados pontualmente.

No exercício das ocupações ao ar livre, 60% dos doentes afirmaram movimentar-se em zonas de vegetação dispersa. Todos negaram deslocações a parques florestais, tendo quatro deles referido actividades em áreas de mato.

Apenas dois doentes confirmaram mordedura de carraça previamente ao aparecimento das lesões.

O doente nº 7 recorda uma única mordedura na coxa direita durante uma estadia em Sintra; oito anos depois surgiu a primeira lesão de morfeia na região pré-tibial esquerda. O doente nº 8 reportou múltiplas mordeduras que relaciona com o trabalho no campo, não tendo conseguido especificar datas.

3.2. Dados clínicos

A tabela 2 e os gráficos 7 e 8 contêm dados com relevância para a caracterização das morfeias.

Pacientes	Primeiras lesões	Primeira Consulta	Tempo decorrido
1	1995	1996	< 1 ano
2	1994	1995	1 ano
3	1996	1998	1,5 anos
4	1990	2007	17 anos
5	2002	2002	< 1 ano
6	2003	2004	1 ano
7	2003	2004	1 ano
8	2005	2005	< 1 ano
9	2001	2004	3 anos
10	2004	2005	1 ano

Tabela 2 Tempo decorrido desde o aparecimento da morfeia até à primeira consulta

■ Tronco ■ Membros ■ Tronco e membros ■ Disseminada

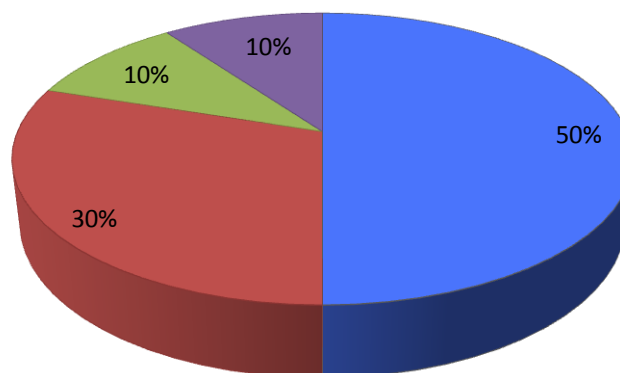


Gráfico 7 Localização das lesões de morfeia

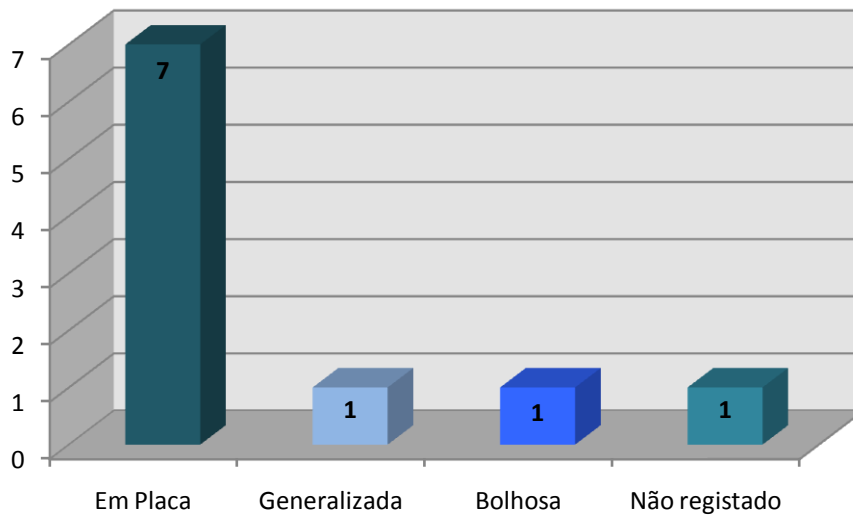


Gráfico 8 Distribuição dos diferentes tipos de morfeia



Figura 1 Morfeia generalizada - Doente nº 8 (fotografia gentilmente cedida pela Dr.ª Fátima Cabral)



Figura 2 Morfeia bolhosa - Doente nº 10 (fotografia gentilmente cedida pela Dr.ª Fátima Cabral)

Sintomatologia acompanhante foi referida em 80% dos casos.

Doente	Sintoma
1	Astenia; Adinamia
2	Prurido
3	-
4	Dores musculares; Prurido
5	Prurido
6	-
7	Espasmos musculares; Dor intensa de predomínio nocturno
8	Prurido
9	Prurido
10	Dores musculares

Tabela 3 Sintomatologia acompanhante das lesões

Após descrição das manifestações clássicas da borreliose de Lyme aos doentes, todos negaram ter constatado sinais idênticos a ECM, LB, ACA ou artrite intermitente do joelho. A consulta dos processos clínicos confirmou estes dados.

Manifestações eventualmente associadas a borreliose foram verificadas em três casos.

À doente nº 4 foi diagnosticada em 2007 uma síndrome do túnel cárpico. A doente nº 5 apresentava uma lesão de líquen esclero-atrófico confirmada por exame histopatológico. O doente nº 7 foi submetido a ressonância magnética

da coxa esquerda por queixas de dores musculares de grande intensidade e predomínio nocturno, tendo sido colocadas as hipóteses de neuropatia periférica motora ou miopatia primária.

Todos os doentes negaram antecedentes de patologias associadas a mordedura de carraça, tendo estas informações sido confirmadas pela consulta dos processos clínicos.

Na tabela 4 estão discriminadas as patologias detectadas nos seus antecedentes cujo diagnóstico diferencial com manifestações da borreliose de Lyme pudesse ser considerado.

Doente	Sintoma
1	Eczema
2	-
3	-
4	-
5	-
6	Psoríase
7	Febre de origem indeterminada
8	-
9	Eczema
10	-

Tabela 4 Antecedentes de doença não esclarecida

A tabela 5 lista os exames complementares utilizados para avaliação dos doentes com morfeia e com possível infecção por *B. burgdorferi* s. l..

	Número de doentes	Resultados	
Biópsia cutânea	7	Confirmação do diagnóstico de morfeia	
Serologias por métodos de rastreio (IFI e ELISA)	5	Negativo	4
		Positivo	0
		Duvidoso	1
Serologias por Western Blot	0	-	
Pesquisa de DNA borreliano por PCR em amostras de pele lesional	0	-	
Pesquisa de DNA borreliano por PCR no Sangue Periférico	0	-	
Cultura	0	-	

Tabela 5 Exames complementares de diagnóstico

Na avaliação da resposta humoral foram utilizados apenas testes de rastreio, tendo apenas num caso sido empregue a técnica de imunofluorescência indirecta (IFI) e em todos os restantes a técnica de “enzyme-linked immunosorbent assay” (ELISA). O resultado duvidoso foi obtido com teste ELISA.

4. DISCUSSÃO

4.1. Sobre a epidemiologia

A borreliose de Lyme é uma doença de declaração obrigatória em Portugal desde 1999. A confirmação recente de que a notificação não tem sido cumprida com rigor permite supor que a incidência estimada até ao momento e que se encontra entre as mais baixas da Europa é inferior à real. (4) Por este motivo, o impacto da doença a nível nacional e regional está longe de ser conhecido.

Na região da Guarda estão documentados resultados positivos de testes serológicos para borreliose de Lyme, não havendo registo de casos notificados.

(4)

Ainda que sejam conhecidas as limitações dos exames laboratoriais, é importante salientar que os estudos de seroprevalência têm sido os métodos indirectos mais utilizados para estimar a incidência nos países europeus, (27) pelo que a sua aplicação em Portugal pode permitir estabelecer uma comparação válida com outras regiões.

A distribuição mundial da doença está relacionada com a distribuição dos vectores e a prevalência da respectiva infecção por *B. burgdorferi* s. l..

(28,29)

No nosso país, a presença de *I. ricinus* foi verificada somente em algumas regiões, incluindo a da Guarda. (6)

A identificação de infecção nesta espécie de carraças foi conseguida até ao momento apenas em Mafra e Grândola, zonas estudadas mais exaustivamente. (6)

A infecção por borrelíias foi também verificada em *Rhipicephalus* sp. e *Dermacentor* sp., os ixodídeos mais abundantes em Portugal. (6) Este dado sugere fortemente a sua implicação na transmissão da doença e tem, certamente, uma importante repercussão na epidemiologia, não só pela ampla distribuição destas carraças, mas também pela necessidade de considerar o papel de outros animais como reservatórios, entre os quais se encontra o cão doméstico que se sabe ser parasitado por *Rhipicephalus* sp.. (30)

A constatação de casos seropositivos para doença de Lyme e a identificação do principal vector da doença no distrito da Guarda, tendo presente a sua distribuição desigual em Portugal, são indicadores de um risco aumentado de adquirir a infecção nesta região.

A análise dos factores de risco para infecção por *B. burgdorferi* s. l. em doentes com morfeia tem sido, muitas vezes, limitada a determinar a recordação de mordeduras de carraça. (13,24,31,32)

O ciclo de vida dos ixodídeos compreende três fases activas: larva, ninfa e adulto. (33) Para inoculação eficaz do agente infeccioso é necessária a fixação da carraça durante cerca de 24 a 48 horas. (3) As reduzidas dimensões das ninfas tornam difícil a sua identificação e remoção em tempo útil, pelo que estas são as principais responsáveis pela transmissão da infecção ao homem. (33) Fica assim clara a necessidade de uma abordagem epidemiológica muito

mais ampla que tenha em conta a história de exposição a ambientes propícios à mordedura de carraça.

As zonas de risco são aquelas que reúnem condições favoráveis à actividade da carraça. O habitat de *I. ricinus* define-se por árvores de folha caduca, áreas florestadas e vegetação rasteira. (34)

A residência em zona rural foi considerada factor de risco na Europa. (28) Ainda que a morada em ambiente urbano tenha sido referida por 50% dos doentes deste estudo, importa esclarecer que se fala de pequenas cidades em que abundam os espaços verdes, o que se reflecte pela proximidade de todas as habitações a zonas de vegetação.

Foi também relevante a existência de jardins, quintal ou quinta em terreno próprio que ocorreu em 80% dos casos.

A humidade é um factor necessário à sobrevivência das carraças, (3,34) o que reforça neste estudo a relevância epidemiológica da presença dos cursos de água na vizinhança das áreas habitacionais encontrada em 50% dos casos.

Assume-se que a diversidade de hospedeiros e reservatórios de *B. burgdorferi* s. l. é muito maior que a actualmente conhecida, principalmente na Europa. (34)

O reservatório, além da função de hospedeiro, define-se pela capacidade de transmitir a infecção aos vectores. (35) A densidade de reservatórios em determinada região é condicionante do surgimento de populações de carraças infectadas, (29) pelo que a constatação da presença destes animais constitui um indicador do risco de mordedura.

Os reservatórios de *B. lusitaniae*, a espécie prevalente em Portugal, não foram ainda identificados. (9)

Os pequenos roedores são os reservatórios mais comuns de *B. burgdorferi* s. l., (27) tendo sido referida uma associação preferencial com *B. afzelii*, a estirpe que parece ter maior afinidade para a pele. (34)

Neste estudo, sete doentes com morfeia referiram a presença de roedores nas redondezas, demonstrando alguma reserva quando inquiridos relativamente à entrada acidental destes animais em casa. Por este motivo, ainda que afirmada por apenas três doentes, é possível que esta situação tenha ocorrido com maior frequência.

A descrição da residência adquire aqui especial importância, uma vez que habitações ao nível do solo e anexos para arrumação, existentes em 70% e 60% dos casos, respectivamente, são mais propícios à entrada de roedores e de outros animais pequenos.

Vários animais vertebrados que não actuam como reservatórios assumem particular importância na epidemiologia da infecção por actuarem como hospedeiros do vector. (8,27) É este o caso dos cães, gatos e dos animais de gado, aos quais a exposição da amostra analisada é importante, uma vez que 90% dos doentes afirmaram contacto com animais de companhia e 70% com animais de criação.

As espécies de aves identificadas como reservatórios correspondem, fundamentalmente, a aves migratórias. (8,27) Tal não exclui o eventual papel das aves de capoeira como hospedeiros de *I. ricinus*, mas a participação destes animais na transmissão da infecção por *B. burgdorferi* s. l. não tem sido referida na literatura.

No respeitante aos animais silváticos, as lebres representam potenciais reservatórios, (27) mencionadas neste estudo pelos três doentes praticantes de caça e apenas por estes. Esta actividade pode assim estar associada a um grande risco de mordedura. Outros animais de caça podem actuar como hospedeiros. (29)

Não sendo conhecidas todas as espécies implicadas na transmissão da infecção e dado que muitas podem actuar como hospedeiros do vector, o contacto com animais pode ser sempre considerado como eventual factor de risco. Na presente investigação foi também identificada a proximidade dos doentes a animais que têm sido reconhecidos na literatura quer como reservatórios (ex.: roedores) quer como hospedeiros (ex.: cães, gatos, animais de gado).

As actividades ao ar livre, tanto a nível ocupacional como recreativo, são elemento essencial na história de exposição a vectores, uma vez que podem representar um contacto directo com o respectivo habitat.

Na amostra estudada, quatro doentes referiram a agricultura e um a actividade militar como ocupações profissionais, estando a estas associado um risco acrescido de borreliose de Lyme (29,33). As restantes profissões mencionadas pelos doentes são desenvolvidas em locais fechados, pelo que se julga que não comportem aumento do risco de infecção.

A jardinagem, a caça e o campismo são referidas na literatura como actividades de lazer que comportam elevado risco de mordedura (29,33) e são praticadas por oito doentes deste estudo.

Um doente referiu estadias num parque de campismo no Alentejo, onde é conhecida uma elevada prevalência de *I. ricinus* e foi demonstrada a infecção deste ixodídeo por *B. lusitaniae*. (6) As duas pacientes mais jovens da amostra mencionaram brincadeiras na infância como única actividade ao ar livre, o que parece ser importante, tendo em conta que, ainda que a borreliose de Lyme ocorra em todas as faixas etárias, parece atingir com maior frequência as crianças, presumivelmente pela exposição acrescida. (8)

Os dados referidos demonstram que as profissões – a agricultura ou ocupação militar – e hábitos recreativos – a jardinagem, a caça e o campismo – dos doentes deste estudo contribuem para um maior risco de mordedura.

Como já foi referido, a inexistência de memória de mordedura de carraça não é, de forma alguma, suficiente para a excluir, dado ser conhecido que não chega a ser notada em grande número de casos. (33)

Após o reconhecimento da exposição da amostra a vários factores de risco para mordedura, ainda que esta seja conhecida em apenas dois doentes, parece razoável considerar a possibilidade da sua ocorrência nos restantes.

4.2. Sobre a clínica

De acordo com a classificação de Peterson *et. al.*, a morfeia divide-se, com base na morfologia clínica, em cinco grupos: em placa, generalizada, bolhosa, linear e profunda. (36) Destes, três foram encontrados nos doentes seguidos no hospital da Guarda: a morfeia em placa, a generalizada e a

bolhosa (ver gráfico 8 e figuras 1 e 2, página 14). A morfeia em placa foi o subtipo predominante, correspondendo ao verificado noutros estudos. (20)

Não foi possível determinar o tempo exacto decorrido desde o aparecimento da primeira lesão até à data da primeira consulta, porque os doentes não recordaram com precisão o momento em que surgiram as primeiras lesões. Ainda assim, foi possível constatar que num reduzido número de casos a consulta e, conseqüentemente, a primeira oportunidade para solicitação de exames complementares, sucedeu num período de tempo inferior a um ano. Este dado pode ser relevante quando se pretende pesquisar a etiologia borreliana.

A detecção de espiroquetas (16) e de DNA borreliano (24) em espécimens de pele lesional parece ter maior sucesso na fase inflamatória da doença e o isolado de *B. afzelii* obtido por Breier e colaboradores (18) foi também conseguido a partir de uma amostra de pele lesional obtida por biópsia efectuada num momento em que ocorria progressão rápida das lesões. Por este motivo, parece ser importante que a colheita de amostras seja realizada previamente à evolução para fases mais tardias, de progressão lenta, da doença, podendo a avaliação do doente num curto espaço de tempo após o reconhecimento das primeiras lesões ser benéfica.

O reconhecimento de terapêuticas antibióticas anteriores tem grande relevância na interpretação dos resultados dos exames complementares de diagnóstico. (7,13,16,20) No entanto, tal não é possível na maioria dos casos por não ser efectuado o registo ou porque a prescrição teve lugar fora do hospital. Assim, a realização da primeira consulta num curto espaço de tempo

após o início de lesões esclerodermia circunscrita é uma forma de tentar prevenir a administração de antibióticos antes da investigação da causa da doença.

Na apresentação clínica da borreliose de Lyme, distinguem-se três estádios: a infecção localizada, a infecção disseminada e a infecção tardia ou persistente. (37) Quando assumida como manifestação desta doença, a esclerodermia circunscrita é englobada na fase tardia. (38)

A história de quadros clínicos característicos ou potencialmente atribuíveis à infecção por *B. burgdorferi* s. l. nos doentes com morfeia são dados relevantes para sustentar a possível associação. (30,39)

Sintomatologia acompanhante das lesões foi verificada em quase todos os doentes com morfeia, o que vai de encontro aos resultados de um estudo de casos de doentes com o mesmo tipo de lesões realizado em Portugal em que foram descritas queixas extra-cutâneas frequentes. (30) A fraqueza e as dores musculares estão descritos na ACA, (11) e também fazem parte da chamada síndrome pós-Lyme, (3,37) mas é importante atentar ao facto de estes sintomas serem muito frequentes na população em geral. No entanto, os espasmos musculares de predomínio nocturno mencionados pelo doente nº 7 assumem particular importância, porque são queixas idênticas às mencionadas por uma doente portuguesa com lesões cutâneas inespecíficas a partir das quais foi isolada *B. lusitaniae*. (9) Foi ainda verificada a associação de mialgias à ACA num doente português que referia dores intensas nos músculos popliteus. (30)

Na amostra estudada, nenhum doente referiu antecedentes de manifestações clássicas da borreliose de Lyme. Estas, quando presentes, são fortes indicadores do diagnóstico ou, mesmo, diagnósticas, como nos casos do ECM ou da ACA. (12)

No entanto, a sua ausência não o exclui, uma vez que a forma de apresentação da doença é proteiforme. Acresce que as respectivas manifestações podem ocorrer somente na fase recente ou na fase tardia. (3,12) O ECM, o sinal mais comum e característico (*major*) da infecção recente, pode não ser reconhecido pelos doentes pela sua discricção e fugacidade. (1)

O líquen esclero-atrófico é uma doença do tecido conjuntivo de causa desconhecida que apresenta semelhanças histopatológicas com a morfeia e para a qual também tem sido sugerida uma origem borreliana. (24) A coexistência de líquen esclero-atrófico com a ACA (30,39) e com a esclerodermia circunscrita (30,31,36) foi já reportada e é apontada como argumento para sustentar uma etiologia comum. Neste trabalho, a ocorrência simultânea de morfeia e líquen esclero-atrófico foi verificada numa doente.

A associação da síndrome do túnel cárpico à borreliose de Lyme tardia foi descrita por Halperin *et. al.*. (40) Foi diagnosticada a uma doente da amostra estudada cerca de dezassete anos depois do aparecimento da morfeia. Em Portugal, esta síndrome foi igualmente referida no caso do primeiro isolado de *B. lusitaniae*. (9)

A concomitância de manifestações clínicas eventualmente associadas à borreliose de Lyme nalguns doentes da amostra estudada, como os espasmos musculares de predomínio nocturno, o líquen esclero-atrófico e a síndrome do

túnel cárpico, são dados que favorecem a hipótese de infecção por *B. burgdorferi* s. l..

Múltiplos patogénios são transmitidos por *I. ricinus* e a ocorrência de infecções mistas é possível. (12,27,41) A identificação de antecedentes de doenças associadas a mordedura de carraça permite concluir que esta tenha sucedido. Neste trabalho, estas patologias foram negadas pelos doentes, o que foi corroborado pela ausência de registos das mesmas nos processos clínicos.

O eczema e a psoríase fazem parte do diagnóstico diferencial do ECM. (11,39,42) Estas dermatoses, tendo sido referidas por dois doentes da amostra no primeiro caso e um doente no segundo, não se encontram registadas nos respectivos processos clínicos, o que, devido ao facto de todos terem sido avaliados em consultas de Dermatologia, leva a supor que não tenha sido efectuada confirmação histológica. Esta última circunstância conduz a que fique em aberto a possibilidade de se terem tratado de manifestações atípicas de ECM.

A doente nº 7 recordava um episódio de febre de origem desconhecida. Este pode ter correspondido a uma manifestação da infecção localizada, (39) mas é importante ter em consideração, por um lado, que este tipo de sintomatologia inespecífica de fase recente é mais frequente em doentes norteamericanos (37) e, por outro, que este sinal pode ter inúmeras causas.

Quando se pretende determinar o papel de *B. burgdorferi* s. l. como agente etiológico das manifestações inespecíficas da borreliose de Lyme, a

confirmação laboratorial da infecção é considerada essencial, embora o diagnóstico definitivo se mantenha clínico. (7,22,25) Contudo, são conhecidas as limitações das várias técnicas utilizadas, devendo a interpretação dos resultados estar sujeita a moderação. (16)

Na Unidade Local de Saúde da Guarda, os testes serológicos têm sido os únicos exames complementares requisitados para avaliar a relação da morfeia com a referida espiroquetose e nem sempre são solicitados.

Constituem o método mais utilizado em diferentes países, mas a sua aplicabilidade restringe-se ao apoio do diagnóstico clínico, não sendo, por si só, suficientes para o afirmar ou excluir. (7,22) De salientar a existência comprovada de casos seronegativos de doença (25) e a influência que os antibióticos podem ter sobre a resposta humoral. (13,18) Em Portugal, nos dois casos em que se obteve o isolado de *B. lusitaniae*, o resultado das serologias foi negativo (9) ou duvidoso. (10)

O tipo de teste utilizado para a titulação de anticorpos tem também relevância. Dos testes de rastreio, a técnica de ELISA tem sido progressivamente mais utilizada que a IFI porque, ao contrário da última, não está sujeita a interpretação subjectiva e, por este motivo é considerada mais fiável. (7) Contudo, a ausência de uniformização dos testes ELISA conduz a variação da respectiva utilidade de acordo com a região geográfica. (7)

Nos Estados Unidos, é recomendada a confirmação dos resultados positivos ou duvidosos dos testes de rastreio por Western Blot. (7) Na Europa, não tendo sido ainda conseguida a standardização dos critérios de interpretação, o Western Blot é utilizado para conferir maior suporte ao diagnóstico. (43) No nosso país, foi descrita a maior sensibilidade desta técnica

face aos testes de rastreio. (30) Na amostra estudada, foi obtido apenas um resultado duvidoso num teste de rastreio, não se tendo realizado outros exames complementares.

Sendo a clínica fundamental ao diagnóstico e uma vez que, como observado, os dados epidemiológicos – através de marcada exposição ao vector pela proximidade à vegetação (100%), pelo clima húmido (50%) e pela presença de eventuais reservatórios (70%) – justificam a suposição de que possa ter ocorrido mordedura de carraça, impõe-se uma investigação adicional da infecção por *B. burgdorferi* s. l. em toda a amostra.

Pela obtenção de resultados controversos com as várias técnicas, desconhece-se ainda o método de diagnóstico ideal.

A cultura é o método de eleição para o diagnóstico definitivo, estando a sua utilização indicada em todos os estádios da doença. (44) Contudo, é importante salientar que, pela dificuldade de utilização desta técnica e pelas taxas de insucesso que se têm verificado em Portugal, (25) a obtenção de resultados negativos não deve conduzir à exclusão do diagnóstico.

A utilidade da PCR na detecção de DNA borreliano em amostras cutâneas torna-a promissora, (25) mas a sensibilidade do método, pela variabilidade genética entre estirpes, depende das sondas utilizadas. (7,16,19) A sua rapidez permite a sua aplicação no diagnóstico de rotina. Em Portugal, foi demonstrada a sua eficácia na identificação de DNA borreliano em espécimens de morfeia. (30) Considerando a maior sensibilidade da PCR quando comparada com os testes serológicos e com a cultura, (44) a sua utilização para pesquisa de DNA no sangue periférico dos doentes com morfeia deve também ser ponderada.

A “focus-floating microscopy” foi desenvolvida e sugerida para o diagnóstico de rotina da borreliose de Lyme cutânea por Eisendle e colaboradores. (45) Consiste na observação microscópica, em dois sentidos, de secções de tecido submetidas a coloração imuno-histoquímica: na horizontal, em serpentina, e na vertical, pela focagem de vários planos ao longo da profundidade do corte. (45) Os autores afirmam que a sensibilidade deste método na detecção de borrelíias é superior à da PCR, com prejuízo mínimo da especificidade. A técnica foi avaliada na detecção destas espiroquetas em lesões de morfeia com demonstração de números muito reduzidos do microrganismo nas secções de tecido. (16)

4.3. Limitações do estudo

A inexistência de uma base de dados hospitalar que permitisse a elaboração de uma listagem de doentes com um diagnóstico comum pode ter condicionado o não reconhecimento de todos os doentes com morfeia seguidos no Serviço de Dermatologia da ULS da Guarda. Por outro lado, a exclusão de alguns doentes foi imposta pela impossibilidade de acesso aos respectivos processos.

A utilização do questionário como método de obtenção dos dados epidemiológicos implica a subjectividade inerente aos testemunhos dos doentes.

O conhecimento dos antibióticos efectuados para tratamento de intercorrências seria um dado importante a considerar, não fosse a impossibilidade da sua determinação.

5. CONCLUSÕES

O incumprimento da declaração da borreliose de Lyme tem conduzido a uma subvalorização da incidência desta doença em Portugal.

A aparente improbabilidade de ocorrência desta espiroquetose interfere com o elevado nível de suspeição necessário ao respectivo diagnóstico no nosso país, onde tem sido reconhecido que a espécie prevalente nos vectores, *B. lusitaniae*, poderá estar principalmente associada a manifestações clínicas inespecíficas. Por este motivo, um enquadramento epidemiológico adequado assume especial relevância na investigação da infecção em doentes portugueses.

No presente trabalho, foi demonstrada a exposição da amostra a ambientes propícios à mordedura de carraça e o contacto com várias espécies de animais que não só podem estar parasitados pelo ixodídeo como podem constituir reservatórios de *B. burgdorferi* s. l.. Sabendo que, na maioria dos casos, a mordedura não é notada pelos doentes, estes dados são essenciais para afirmar a sua eventualidade e a necessidade de pesquisar a infecção por *B. burgdorferi* s. l. em todas as situações em que se detectem este tipo de factores de risco.

A apresentação clínica da borreliose de Lyme é muito heterogénea, não sendo a ausência de manifestações clássicas suficiente para a exclusão do diagnóstico.

Na presente investigação, a favorecer a suspeita de infecção em casos isolados, foi verificada a concomitância da esclerodermia circunscrita com

espasmos musculares de predomínio nocturno, síndrome do túnel cárpico e líquen esclero-atrófico.

As informações mencionadas evidenciam a possibilidade da origem borreliana da morfeia nestes doentes e a necessidade da sua comprovação através de exames complementares adequados.

Ainda que a requisição de testes serológicos pelos médicos da ULS da Guarda demonstre que colocam como hipótese a referida etiologia, verificou-se que resultados negativos ou mesmo duvidosos dos testes de rastreio parecem ser considerados suficientes para a sua exclusão.

5.1. Perspectivas futuras

A análise descritiva efectuada permitiu concluir da necessidade de investigação da infecção por *B. burgdorferi* s. l. nestes doentes. Assim, este trabalho pode constituir a base necessária ao estudo da amostra por exames laboratoriais apropriados a saber, serologias pela técnica de Western Blot, pesquisa de DNA borreliano em amostras de pele lesional e no sangue periférico, bem como cultura destes materiais.

A divulgação de informação aos médicos sobre a borreliose de Lyme em Portugal e a aplicabilidade e limitações dos vários métodos complementares de diagnóstico pode conduzir à consciência da importância do diagnóstico correcto e da notificação desta doença infecciosa.

A distribuição desigual dos ixodídeos no nosso país implica a necessidade de determinar a densidade de *I. ricinus* e prevalência da respectiva infecção por *B. burgdorferi* s. l. nos vários distritos para identificação das zonas de maior risco de infecção humana. Tem ainda importância a determinação do papel de outros ixodídeos mais abundantes no nosso país como vectores competentes. Concomitantemente importa identificar os possíveis reservatórios/hospedeiros existentes no País.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Franca I. Borreliose de Lyme: uma introdução à doença. Trab Soc Port Dermatol Venereol 2000;58(Supl.):11-39.
2. European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis. 2009 [actualizado em Janeiro 2009; citado em Abril 2009]; Disponível em: http://meduni09.edis.at/eucalb/cms/index.php?option=com_content&task=view&id=58&Itemid=84.
3. Steere AC, Coburn J, Glickstein L. The emergence of Lyme disease. J Clin Invest 2004 Abr;113(8):1093-101.
4. Carvalho IL, Nuncio MS. Laboratory diagnosis of Lyme borreliosis at the Portuguese National Institute of Health (1990-2004). Euro Surveill 2006;11(10):257-60.
5. Casimiro E, Calheiros J, Santos FD, Kovats S. National assessment of human health effects of climate change in Portugal: approach and key findings. Environ Health Perspect 2006 Dez;114(12):1950-6.
6. Baptista S, Quaresma A, Aires T, Kurtenbach K, Santos-Reis M, Nicholson M, et al. Lyme borreliosis spirochetes in questing ticks from mainland Portugal. Int J Med Microbiol 2004 Abr;293 Suppl 37:109-16.
7. Aguero-Rosenfeld ME, Wang G, Schwartz I, Wormser GP. Diagnosis of Lyme borreliosis. Clin Microbiol Rev 2005 Jul;18(3):484-509.
8. Hengge UR, Tannapfel A, Tying SK, Erbel R, Arendt G, Ruzicka T. Lyme borreliosis. Lancet Infect Dis 2003 Ago;3(8):489-500.
9. Franca I, Santos L, Mesquita T, Collares-Pereira M, Baptista S, Vieira L, et al. Lyme borreliosis in Portugal caused by *Borrelia lusitaniae*? Clinical report

on the first patient with a positive skin isolate. *Wien Klin Wochenschr* 2005 Jun;117(11-12):429-32.

10. Carvalho IL, Fonseca JE, Marques JG, Ullmann A, Hojgaard A, Zeidner N, et al. Vasculitis-like syndrome associated with *Borrelia lusitaniae* infection. *Clin Rheumatol* 2008 Dez;27(12):1587-91.

11. Mullegger RR. Dermatological manifestations of Lyme borreliosis. *Eur J Dermatol* 2004 Set-Out;14(5):296-309.

12. Franca I. Manifestações cutâneas da Borreliose de Lyme: estado da questão. *Trab Soc Port Dermatol Venereol* 2000;58(Supl.):41-72.

13. Prinz JC, Kutasi Z, Weisenseel P, Poto L, Battyani Z, Ruzicka T. "Borrelia-associated early-onset morphea": a particular type of scleroderma in childhood and adolescence with high titer antinuclear antibodies? Results of a cohort analysis and presentation of three cases. *J Am Acad Dermatol* 2009 Fev;60(2):248-55.

14. Elder DE, Elenitsas R, Johnson BL, Ioffreda MD, Miller J, Miller OF. Atlas and Synopsis of Lever's Histopathology of the Skin. 2ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.

15. Aberer E, Neumann R, Stanek G. Is localised scleroderma a *Borrelia* infection? *Lancet* 1985 Ago 3;2(8449):278.

16. Eisendle K, Grabner T, Zelger B. Morphoea: a manifestation of infection with *Borrelia* species? *Br J Dermatol* 2007 Dez;157(6):1189-98.

17. Aberer E, Stanek G. Histological evidence for spirochetal origin of morphea and lichen sclerosus et atrophicans. *Am J Dermatopathol* 1987 Out;9(5):374-9.

18. Breier FH, Aberer E, Stanek G, Khanakaha G, Schlick A, Tappeiner G. Isolation of *Borrelia afzelii* from circumscribed scleroderma. *Br J Dermatol* 1999 Mai;140(5):925-30.
19. Ranki A, Aavik E, Peterson P, Schauman K, Nurmilaakso P. Successful amplification of DNA specific for Finnish *Borrelia burgdorferi* isolates in erythema chronicum migrans but not in circumscribed scleroderma lesions. *J Invest Dermatol* 1994 Mar;102(3):339-45.
20. Weide B, Walz T, Garbe C. Is morphea caused by *Borrelia burgdorferi*? A review. *Br J Dermatol* 2000 Abr;142(4):636-44.
21. Weber K, Preac-Mursic V, Reimers CD. Spirochetes isolated from two patients with morphea. *Infection* 1988;16(1):25-6.
22. Hauser U, Lehnert G, Lobentanzer R, Wilske B. Interpretation criteria for standardized Western blots for three European species of *Borrelia burgdorferi* sensu lato. *J Clin Microbiol* 1997 Jun;35(6):1433-44.
23. Hauser U, Lehnert G, Wilske B. Validity of interpretation criteria for standardized Western blots (immunoblots) for serodiagnosis of Lyme borreliosis based on sera collected throughout Europe. *J Clin Microbiol* 1999 Jul;37(7):2241-7.
24. Schempp C, Bocklage H, Lange R, Kolmel HW, Orfanos CE, Gollnick H. Further evidence for *Borrelia burgdorferi* infection in morphea and lichen sclerosus et atrophicus confirmed by DNA amplification. *J Invest Dermatol* 1993 Mai;100(5):717-20.
25. Couceiro S, Baptista S, Franca I, Gonçalves L, Vieira ML, Collares-Pereira M. Cultura vs PCR: Que apoio ao diagnóstico de borreliose de Lyme? *Acta Reum Port* 2003;28(2):75-82.

26. Aguiar P. Guia Prático Climepsi de Estatística em Investigação Epidemiológica: SPSS. Lisboa: Climepsi Editores; 2007.
27. The Regional Office for Europe of the World Health Organization. The vector-borne human infections of Europe: Their distribution and burden on public health [Panfleto]. World Health Organization; 2004.
28. Dennis DT, Hayes EB. Epidemiology of Lyme Borreliosis. In: Gray J, Kahl O, Lane RS, Stanek G, editors. Lyme Borreliosis: Biology, Epidemiology and Control. Oxford: CABI Publishing; 2002. p. 251-80.
29. Lindgren E, Jaenson TGT. Lyme borreliosis in Europe: influences of climate and climate change, epidemiology, ecology and adaptation measures [Panfleto]. Copenhagen: World Health Organization; 2006.
30. Franca I. Infecção por Espiroquetídeos do Complexo *Borrelia burgdorferi* em Portugal: Perspectiva Dermatológica e Implicação da Espécie *Borrelia lusitaniae* [Tese de Doutoramento]. Covilhã: Universidade da Beira Interior; 2004.
31. Ozkan S, Atabey N, Fetil E, Erkizan V, Gunes AT. Evidence for *Borrelia burgdorferi* in morphea and lichen sclerosus. *Int J Dermatol* 2000 Abr;39(4):278-83.
32. Fan W, Leonardi CL, Penneys NS. Absence of *Borrelia burgdorferi* in patients with localized scleroderma (morphea). *J Am Acad Dermatol* 1995 Out;33(4):682-4.
33. Silva MM, Santos AS, Formisinhos P, Bacellar F. Carraças associadas a patologias infecciosas em Portugal. *Acta Med Port* 2006 Jan-Fev;19(1):39-48.

34. Gern L, Humair P. Ecology of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in Europe. In: Gray J, Kahl O, Lane RS, Stanek G, editors. Lyme Borreliosis: Biology, Epidemiology and Control. Oxford: CABI Publishing; 2002. p. 149-74.
35. Kahl O, Gern L, Eisen L, Lane RS. Ecological Research on *Borrelia burgdorferi* sensu lato: Terminology and Some Methodological Pitfalls. In: Gray J, Kahl O, Lane RS, Stanek G, editors. Lyme Borreliosis: Biology, Epidemiology and Control: CABI Publishing; 2002. p. 29-46.
36. Chung L, Lin J, Furst DE, Fiorentino D. Systemic and localized scleroderma. Clin Dermatol 2006 Set-Out;24(5):374-92.
37. Steere AC. Lyme disease. N Engl J Med 2001 Jul 12;345(2):115-25.
38. Asbrink E. Cutaneous manifestations of Lyme borreliosis. Clinical definitions and differential diagnoses. Scand J Infect Dis Suppl 1991;77:44-50.
39. Malane MS, Grant-Kels JM, Feder HM, Jr., Luger SW. Diagnosis of Lyme disease based on dermatologic manifestations. Ann Intern Med 1991 Mar 15;114(6):490-8.
40. Halperin JJ, Volkman DJ, Luft BJ, Dattwyler RJ. Carpal tunnel syndrome in Lyme borreliosis. Muscle Nerve 1989 Mai;12(5):397-400.
41. Magnarelli LA. Global Importance of Ticks and Associated Infectious Disease Agents. Clinical Microbiology Newsletter 2009;31(5):33-7.
42. Wolff K, Johnson RA, Suurmond D. Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology. 5^a ed. New York: McGraw-Hill; 2005.
43. Robertson J, Guy E, Andrews N, Wilske B, Anda P, Granstrom M, et al. A European multicenter study of immunoblotting in serodiagnosis of lyme borreliosis. J Clin Microbiol 2000 Jun;38(6):2097-102.

44. Collares-Pereira M, Vieira ML. O laboratório face à Borreliose de Lyme - que intervenção? *Trab Soc Port Dermatol Venereol* 2000;58(Supl.):85-93.
45. Eisendle K, Grabner T, Zelger B. Focus floating microscopy: "gold standard" for cutaneous borreliosis? *Am J Clin Pathol* 2007 Fev;127(2):213-22.

7. ANEXOS

7.1. Autorização do Presidente do Conselho de Administração e da Comissão de Ética

CR
Aut. 17.12.2008

Ao Presidente do Conselho de Administração do Hospital Sousa Martins
 Covilhã, 26 de Novembro de 2008

Assunto: Consulta de Processos Clínicos de Pacientes com Morfeia

Ex.^{mo} Senhor:

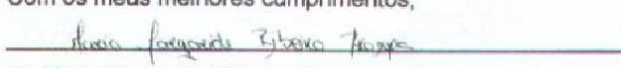
O meu nome é Maria Margarida Ribeiro Proença e sou Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior.

Com o intuito de obter o grau de Mestre em Medicina, pretendo elaborar um estudo sobre borreliose de Lyme na Região da Guarda, intitulado "Morfeia na Beira Interior: Uma Manifestação da Borreliose de Lyme?". A amostra do mesmo é constituída por doentes com *morfeia*, uma manifestação tardia desta doença.

A minha Orientadora é a Professora Doutora Isabel da Franca, Professora Auxiliar da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, contando também, para a realização deste trabalho, com o apoio da Dr.^a Fátima Cabral, Ex.^{ma} Directora do Serviço de Dermatologia do Hospital Sousa Martins, que se disponibilizou desde logo a prestar o apoio necessário a esta investigação.

Venho, por este motivo, solicitar a Vossa Excelência autorização para consulta dos processos clínicos dos pacientes com *morfeia* seguidos neste Hospital.

Com os meus melhores cumprimentos,


 a) Maria Margarida Ribeiro Proença

U.L.S. Guarda, E.P.E.
 Acta n.º 41 de 17/12/08

A presente solicitação encontra-se já anexada ao processo de C.E.S. sendo a mesma recebida a 4.12.2008.

U.L.S. Guarda 4.11.2008

[Handwritten signature]

U.L.S. Guarda, E.P.E.
 Entrada N.º 26412
 Em 08/11/2008

7.2. Formulário utilizado na recolha de dados

Nome:-----; Idade:-----; Sexo:-----

Naturalidade: (Concelho/Distrito):-----

Profissão:-----

Dados epidemiológicos

Residência

Local de residência (Concelho/Distrito):-----

Locais anteriores de residência (Concelhos/Distritos):-----

- Tipo de residência: Apartamento R/C Andar superior Moradia
Vivenda
- Possui: Sótão Cave(s) Arrecadação Jardim Quintal Quinta
- Características da localização: Zona rural Zona urbana Subúrbio
- É próxima a:
 - Árvores Arbustos Relva
 - Cursos de água Área Costeira
- Animais das redondezas: Cães vadios Gatos vadios Roedores
- Alguma vez entraram roedores em sua casa?

Ocupações (profissionais e/ou recreativas, praticadas ao ar livre)

Militar Escuteiro Caminheiro

Jardinagem Caça Pastorícia Pesca de rio/barragem Golfe Campismo

Actividades em parques florestais

Outras actividades ao ar livre:-----

Locais frequentados em actividades ao ar livre (Concelhos/Distritos):

Identifique o tipo de vegetação presente nesses locais: Árvores Arbustos Ervas

Vegetação dispersa Vegetação densa, tipo floresta

Contacto com animais

- Animais domésticos: Cães Gatos Pássaros Outros:
- Animais de criação: Gado bovino Gado suíno Gado ovino Gado caprino
Gado equino Gado asinino Coelhos Pombos Galinhas Patos
Perús Outros:
- Animais selvagens: Coelhos selvagens Lebres Esquilos Veados
Raposas Javalis

Mordedura(s) de carraça

Sim Quando? [Ano(s)] -----;

Identifique a região (Concelho/Distrito) -----;

Identifique o tipo de vegetação local -----;

Identifique alguns animais locais-----;

Não

Transfusões de sangue: Sim Quando? [Ano(s)] -----; Não

Morfeia

Data de início das primeiras lesões:-----

Houve sintomas acompanhantes ou que tenham antecedido as lesões cutâneas?

- Febre
- Astenia
- Adinamia
- Anorexia
- Diarreia
- Dores musculares e/ou articulares
- Disritmias
- Cefaleias
- Parestesias

Serologias para Borreliose de Lyme:-----

Pesquisa de DNA borreliano no sangue periférico:-----

Exame directo e cultura de sangue periférico para pesquisa de B. Burgdorferi sensu lato:-----

Biópsia de lesão:-----

Manifestações de borreliose de Lyme

Eritema crónico migrante

Mancha rosada na pele que se estendeu em anel e desapareceu sem deixar marca? Qual o local?

Sim Quando? [Ano(s)] -----; Duração? Dias Semanas Meses

Não

Linfocitoma borreliano

Pequeno nódulo de cor entre o vermelho e o violeta e consistência firme (na aréola mamária, no lóbulo da orelha, na região genital, ou noutro local)?

Sim Quando? [Ano(s)] -----; Não

Acrodermatite crónica atrófica

Pele que inicialmente passa por uma fase de inflamação e dor, dando depois lugar a uma pele de aspecto fino e apergaminhado, que deixa ver os vasos mais superficiais (nas mãos, nos joelhos, nos pés, ou noutra local)?

Sim Data de início:-----; Não

Artrite intermitente do joelho

Derrame intermitente do joelho associado a dor pouco marcada?

Sim Quando? [Ano(s)] -----; Não

Outras manifestações eventualmente associadas a borreliose de Lyme (consulta do processo clínico):

- Perturbações da condução eléctrica cardíaca
- Polirradiculonevrite
- Paralisia facial periférica: Unilateral Bilateral
- Miosite
- Fibromialgia
- Polineuropatia crónica Mononeuropatia múltipla

Antecedentes de patologias associadas a mordedura de carraça (consulta do processo clínico):

- Febre escaro-nodular
- Meningoencefalite viral

Antecedentes de doença não esclarecida

- | | |
|---|--|
| • Febre de origem indeterminada <input type="checkbox"/> | • Vasculite <input type="checkbox"/> |
| • Eritema anular <input type="checkbox"/> | • S. Sweet <input type="checkbox"/> |
| • Dermatofitias <input type="checkbox"/> | • Eritema nodoso <input type="checkbox"/> |
| • Eritema necrolítico migratório <input type="checkbox"/> | • Erisipela <input type="checkbox"/> |
| • Eritema polimorfo <input type="checkbox"/> | • Erisipelóide <input type="checkbox"/> |
| • Granulomas <input type="checkbox"/> | • Adenomatose erosiva do mamilo <input type="checkbox"/> |
| • Pitiríase rosada <input type="checkbox"/> | • Erupção juvenil da Primavera <input type="checkbox"/> |
| • Sarcoidose <input type="checkbox"/> | • Eczemas <input type="checkbox"/> |
| • Líquen plano <input type="checkbox"/> | • Reacções medicamentosas
adversas <input type="checkbox"/> |
| • Lupus eritematoso <input type="checkbox"/> | • Livedo reticular <input type="checkbox"/> |
| • Dermato(poli)miosite <input type="checkbox"/> | • Fenómeno de Raynaud <input type="checkbox"/> |
| • Linfomas <input type="checkbox"/> | • Síndrome pós-flebítico <input type="checkbox"/> |
| • Infiltrados linfocitários benignos <input type="checkbox"/> | • Dermite de estase <input type="checkbox"/> |
| • Psoríase <input type="checkbox"/> | • Atrofia branca <input type="checkbox"/> |
| • Urticária <input type="checkbox"/> | |

- Doença arterial
- Pele senil
- Hipodermite esclerodermiforme
- Lipodistrofia
- Panatrofia local
- Líquen esclero-atrófico
- Fasceíte eosinofílica
- Doença de Parry-Romberg