



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Doenças Infeciosas

### **A Doença de Lyme em Portugal**

João Miguel Pereira Quintas Guedes Carvalho

**Orientado por:**

Prof<sup>a</sup> Doutora Emília Valadas

**Coorientado por:**

Dr. Tiago Marques

---

**JUNHO'2023**



## Resumo

A Doença de Lyme é uma zoonose, causada por espiroquetas do complexo *Borrelia burgdorferi sensu lato* (s.l.). Estas são transmitidas aos humanos e animais através da mordedura de carraças infetadas, principalmente do género Ixodes.

A Doença de Lyme tem 3 fases, localizada precoce, inicial disseminada e tardia. As fases iniciais e a tardia estão normalmente separadas por um intervalo assintomático.

Os sintomas são multissistémicos e incluem geralmente uma mancha avermelhada na pele, no local da mordedura da carraça, designada por eritema migrante, astenia, febre, calafrios, mialgias e artralrias, podendo também afetar o sistema cardiovascular e neurológico.

O diagnóstico é sobretudo clínico, baseando-se em critérios clínicos e epidemiológicos. Contudo, os testes laboratoriais representam um apoio importante na realização do diagnóstico final e definição terapêutica.

O tratamento é geralmente realizado com antibioterapia, sendo a amoxicilina, doxiciclina ou ceftriaxone, os mais usados.

A Doença de Lyme é uma doença de notificação obrigatória, no entanto, à semelhança de outras doenças transmitidas por ixodídeos, é uma doença subnotificada em Portugal. Subnotificação essa que se agravou com a pandemia de COVID-19.

Com este trabalho pretende-se descrever, discutir e sistematizar o "estado da arte" sobre a incidência, epidemiologia, diagnóstico e tratamento desta zoonose, bem como estratégias de prevenção da mesma.

Palavras-chave: Lyme; epidemiologia; diagnóstico; prevenção

## Abstract

Lyme disease is a zoonosis, caused by spirochetes of the complex *Borrelia burgdorferi sensu lato* (s.l.). These are transmitted to humans and animals through the bite of infected ticks, mainly of the genus Ixodes.

Lyme Disease has 3 stages, early localized, early disseminated and late. The early and late phases are usually separated by an asymptomatic interval.

The symptoms are multisystemic and usually include a reddish spot on the skin, at the site of the tick bite, called migraine erythema, asthenia, fever, chills, myalgia and arthralgia, and may also affect the cardiovascular and neurological system.

The diagnosis is mainly clinical, based on clinical and epidemiological criteria. However, laboratory tests represent an important support in making the final diagnosis and therapeutic definition.

Treatment is usually performed with antibiotics, with amoxicillin, doxycycline or ceftriaxone being the most used.

Lyme disease is a notifiable disease, however, like other diseases transmitted by ixodes, it is an underreported disease in Portugal. Underreporting, which worsened with the COVID-19 pandemic.

This work intends to describe, discuss and systematize the "state of the art" on the incidence, epidemiology, diagnosis and treatment of this zoonosis, as well as prevention strategies.

Keywords: Lyme; epidemiology; diagnosis; prevention.

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

## ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO .....	6
2. ENQUADRAMENTO TEÓRICO .....	8
2.1 – Etiologia .....	8
2.2. História natural da doença .....	10
2.2.1 Doença localizada .....	10
2.2.2 Doença disseminada .....	11
2.2.3 Infecção persistente .....	13
2.3 – Diagnóstico .....	13
2.4 - Testes sorológicos .....	14
2.5 - Tratamento .....	16
2.6 Síndrome da Doença de Lyme Pós-Tratamento (SDLPT) .....	17
2.7 - Prevenção.....	18
2.8 - Vacinação .....	19
2.9 – DL em Portugal .....	19
3. CONCLUSÃO .....	25
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28
4.1 IMAGENS .....	31

## 1. INTRODUÇÃO

A doença de *Lyme* (DL) é uma zoonose provocada espiroquetas do complexo *Borrelia burgdorferi sensu lato* (s.l.) A transmissão ao Homem tem origem na mordedura de carraças infetadas, principalmente do género *Ixodes*.

É uma doença de ampla distribuição geográfica, com importância epidemiológica, clínica e social, estando bastante presente na América do Norte, Europa e Ásia. Presentemente afigura-se um aparente movimento expansionista para a África do Sul e Austrália. Verifica-se assim, uma grande presença desta doença em países cujo clima seja temperado. As áreas com maior risco para a transmissão da doença são tipicamente florestas e matas, portanto locais com grande grau de humidade (Garrido & Borges-Costa, 2018).

O reforço das capturas realizadas em humanos confirma que o contacto do Homem com os ixodídeos é mais frequente do que habitualmente referido. Este facto também está de acordo com as referências bibliográficas que mencionam o aumento da incidência das doenças transmitidas por carraças, não só em Portugal, como em toda a Europa (Departamento de Doenças Infecciosas do Centro de Estudos de Vetores e Doenças Infecciosas Doutor Francisco Cambournac ; REVIVE, 2023)

Em Portugal, verifica-se um pico sazonal na Primavera e no início do Verão. Atualmente, e fruto das alterações climáticas, que proporcionam um aumento global das temperaturas, prevê-se que a transmissão da DL aumente na sua incidência nas regiões central e norte da Península Ibérica.

O aumento dos movimentos migratórios bem como das viagens para áreas endémicas poderá também, num futuro próximo, contribuir para o crescimento do número de casos de DL em território nacional (Lima, 2021).

Os indivíduos com DL documentada podem ter uma variedade de apresentações clínicas. No entanto, a mais comum no início é uma síndrome gripal *like* com predominância de cefaleia e artralgias (oligoarticular ou migratória, na maioria dos casos). Estão descritas, ocasionalmente, parestesias faciais ou paralisia do nervo facial (Jamal, 2017).

O eritema migratório (EM) característico surge, geralmente no local da mordedura da carraça, tipicamente 7-10 dias após a exposição, sendo percebido em até 85% dos doentes. Costuma localizar-se em torno dos joelhos, axilas e região inguinal. A ausência do eritema torna o diagnóstico menos óbvio, mas não o exclui.

Outras apresentações menos comuns são a meningite asséptica, bloqueio aurículo-ventricular, encefalite, neurite e linfocitoma borrelial.

A co-infecção com outras doenças transmitidas por carraças (como por espécies de *Babesia*) está presente até 10% dos casos (Diuk-Wasser & EPJ, 2016).

Importa referir que as *Borrelias* podem permanecer na pele durante grandes períodos de tempo sem tal presença causar, por si só, doença sistémica. A mesma pode manifestar-se quando se produz uma quebra das defesas do hospedeiro (Núncio & de Carvalho, 2014).

## 2. ENQUADRAMENTO TEÓRICO

### 2.1 – Etiologia

A DL foi descrita pela primeira vez em Lyme, Connecticut, Estados Unidos da América, em 1977. Tal surgiu após um surto do que se pensava ser uma "crise de artrite reumatoide juvenil" (ARJ). Como a ARJ não ocorre em surtos, tal levou a que esta entidade fosse investigada, levando posteriormente à identificação da artrite de *Lyme*.

Posteriormente, mostrou-se que a DL afeta diferentes órgãos durante diferentes estádios de infeção (Shin, 2014).

A DL é a doença transmitida por vetor mais comum nos Estados Unidos e na Europa. Tem a sua etiologia em espiroquetas do complexo *B. burgdorferi s.l.* A transmissão ao Homem tem origem na mordedura de carraças infetadas, principalmente do género *Ixodes*.

A transmissão da bactéria é essencialmente transtadial, sendo a transmissão transovárica rara e pouco eficiente, pelo que os *Ixodídeos* não são considerados reservatórios de *B. burgdorferi s.l.*

A transmissão das *Borrelias* faz-se assim, através da transmissão horizontal entre a carraça e os hospedeiros vertebrados, conforme se pode visualizar na Imagem 1. (Jamal, 2017).

Algumas espécies de *Borrelias* parecem ter um certo "tropismo" para certos hospedeiros, são eles: *B. afzelii* e os micromamíferos, *B. garinii* e aves e *B. lusitaniae* e lagartixas, possivelmente devido à existência de diferentes sensibilidades ao complemento do soro. (REVIVE, 2022).

O ciclo de vida dos *Ixodídeos* envolve quatro fases: ovo, larva, ninfa (os dois últimos alimentam-se principalmente no verão) e adulto (alimenta-se principalmente no outono). Com exceção do macho adulto, cada estadio de vida requer uma refeição de sangue em hospedeiros vertebrados.

Qualquer dos estádios (larva, ninfa e adulto) pode transmitir o agente etiológico, *B. burgdorferi s.l.*, ao homem, contudo, face às suas menores dimensões, o estadio ninfa é mais dificilmente detetado e é conseqüentemente considerado o estadio mais perigoso.

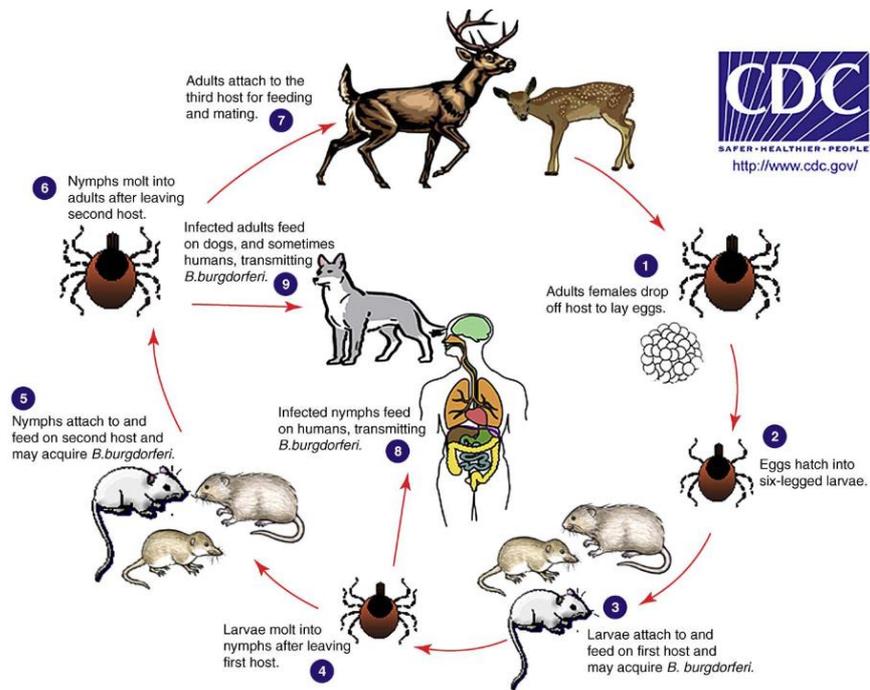


Imagem 1 - Transmissão horizontal entre a carraça os hospedeiros vertebrados

Assim, antes de o Ixodídeo iniciar a refeição de sangue, as *Borrelias* encontram-se restritas à área do intestino (microvilosidades e no epitélio). Durante a alimentação as espiroquetas passam para os outros tecidos e para as glândulas salivares, sendo a transmissão ao Homem efetuada pela inoculação das bactérias juntamente com a saliva, durante a refeição sanguínea. A transmissão para o hospedeiro ocorre geralmente ao fim de 48h após refeição, estando, no entanto, descrito que a mesma possa ocorrer ao fim de 24 horas (REVIVE, 2022).

As espiroquetas do género *B. burgdorferi s.l.* modificam a expressão antigénica de superfície para se adaptarem a vários ambientes, expressando as proteínas Osp A e Osp B na carraça não alimentada. Assim, para se adaptarem aos diferentes ambientes, as *Borrelias* realizam *switch* de proteínas externas (Jamal, 2017)

O carácter infetante das espiroquetas é resultante do aumento da expressão da OspC, durante a primeira fase da infeção no hospedeiro, e diminuição da Osp A e B. Este aumento de da expressão de OspC só acontece após alimentação do Ixode.

É durante a fase disseminada da infeção que se desenvolve a resposta humoral específica, a expressão da Osp C diminui e paralelamente existe um aumento abundante da proteína VlsE (promovendo evasão imunitária) e da proteína relacionada com a artrite (BBF01) (Imai et al, 2013).

O desenrolar típico da doença processa-se em fases distintas. Após a mordedura pelo Ixodídeo, a maioria dos doentes desenvolve EM. Produzindo-se em seguida uma disseminação hematogénea precoce, tendo como tradução as lesões cutâneas múltiplas, febre, conjuntivite, cefaleia, meningismo e artromialgias. Associadas a esta disseminação podem ocorrer outras manifestações sistémicas de forma aguda ou subaguda, como meningite, miocardite, hepatite, miosite e mais raramente artrite.

Nesta fase, existe um aumento da imunidade celular, assim como um aumento inicial das imunoglobulinas IgM contra flagelina, entre a terceira e sexta semanas de infeção, e presença de crioglobulinas e imunocomplexos circulantes. Podem existir anticorpos anti-cardiolipina e fator reumatoide positivos (Izac & Marconi, 2019).

## **2.2. História natural da doença**

A infeção causada por *B. burgdorferi s.l.* pode ser subclínica (assintomática) ou apresentar um largo número de manifestações clínicas. (Skogman, et al, 2012)

Assim como a sífilis, a DL está classificada em 3 estadios: localizada, disseminada e persistente. Os dois primeiros estão incluídos na infeção inicial, sendo o terceiro característico de doença crónica ou persistente.

### **2.2.1 Doença localizada**

No estadio localizada é possível existir a apresentação do EM e febrícula. Este estadio geralmente ocorre dentro de 1-28 dias após a mordedura da carraça.

A erupção clássica é observada em mais de 70% dos doentes e pode-se desenvolver entre 5-7 dias após a mordedura da carraça. A erupção geralmente ocorre no local da picada,

pode existir sensação de queimadura, prurido ou ser assintomática. A erupção tende a se expandir por alguns dias na forma de anéis concêntricos, conforme Imagem 2. Se não for tratada, a erupção cutânea persiste por 2-3 semanas. Paralelamente, sintomas semelhantes aos da gripe podem estar presentes. A febre é baixa e pode estar associada a mialgia, rigidez da nuca e cefaleias. Problemas visuais, como olho vermelho e lacrimejar podem estar presentes. Sensivelmente 30% dos doentes com erupção cutânea não terão mais progressão dos sintomas. (Skar & Simonsen, 2022).



Imagem 2 – Apresentação clássica do eritema migratório na DL

### 2.2.2 Doença disseminada

O segundo estadió, infeção disseminada, desenvolve-se 3 a 12 semanas após a infeção inicial. As características desta fase da doença podem incluir mal-estar geral, febre, sintomas neurológicos, como o “Síndrome de Garin-Bujadoux-Bannwarth” (meningopoliradiculalgias) e mialgias. Dor ocular, diplopia e queratite também estão descritas.

O envolvimento cardíaco pode manifestar-se com arritmias ou bloqueio cardíaco transitório (bloqueio aurículo ventricular com possível rápida progressão para bloqueio de 3º grau). Anormalidades de condução não são incomuns, mas a maioria dos casos é isolada e raramente dura mais do que alguns dias (Cardenas-de la Garza et al, 2019).

Artralgias do joelho, tornozelo e punho são frequentes. Sendo que a sintomatologia pode persistir de 12 a 20 semanas, com rara recorrência. Muitas vezes, quando uma única articulação está envolvida, pode ser confundida com artrite séptica. (Shapiro & Wormser, 2018).

Cerca de 20% dos pacientes têm envolvimento do Sistema Nervoso Central (SNC), incluindo encefalopatia, meningite e neuropatia do VII par craniano (paralisia de Bell é observada em cerca de 5% dos doentes), sendo estas apresentações mais típicas na fase disseminada inicial.

Quando os sintomas meníngeos estão presentes, a punção lombar é necessária para descartar outras causas. A encefalopatia manifesta-se por défices de concentração, cognição, perda de memória e alterações na personalidade como irritabilidade extrema e depressão.

O linfocitoma borrelial é uma apresentação rara da DL, que pode estar presente nas fases iniciais da doença (localizada e disseminada). Apresenta-se como uma tumefação nodular vermelho-azulado que geralmente está localizada no lóbulo da orelha ou na aréola do mamilo. Estas lesões podem ser dolorosas ao toque (Skar & Simonsen, 2022).



Imagem 3 – Linfocitoma borrelial presente no lóbulo da orelha

### 2.2.3 Infecção persistente

O terceiro estadio, infecção persistente/crónica, pode ocorrer muitos meses ou anos após a infecção inicial. As características típicas incluem envolvimento neurológico, sendo os défices cognitivos e a dor radicular comuns, e reumatológico. A história de EM pode ser ausente em muitos doentes. No entanto, esses indivíduos podem apresentar meningite asséptica, artrite ou disestesias.

A principal característica deste estadio é a artrite, que tende a afetar o joelho (Cervantes, 2018).

A encefalomielite por *Borrelia* é rara e pode-se apresentar com ataxia, convulsões, hemiparesia, disfunção autonómica e perda auditiva. A acrodermatite crónica atrófica (atrofia cutânea com vasos sanguíneos proeminentes, também associada a casos europeus) é tipicamente observada em mulheres mais velhas e tende a ocorrer no dorso das mãos e dos pés.



Imagem 4 – Acrodermatite crónica atrófica, fase inflamatória



Imagem 5 – Acrodermatite crónica atrófica, fase atrófica

## 2.3 – Diagnóstico

Uma história clínica cuidadosa e exame físico, associado ao EM são suficientes para estabelecer o diagnóstico da DL. No entanto existem doentes com DL que não apresentam EM e/ou apresentam outros sintomas extracutâneos, tornando o diagnóstico mais

desafiante. Nesses casos, o EM pode nunca ter ocorrido, pode não ter sido reconhecido ou pode não ter sido corretamente diagnosticado (Skar & Simonsen, 2022).

Em termos laboratoriais, a DL não se caracteriza por nenhuma alteração característica no sangue periférico. No que respeita ao líquido cefalorraquidiano (LCR), na fase precoce observa-se uma pleocitose moderada, quase sempre de linfócitos. Nos casos de infeção crónica é condição essencial a ocorrência de pleocitose (Norte *et al*, 2020).

Os diagnósticos diferenciais a equacionar numa fase inicial são vários e heterogéneos, entre os quais se incluem reações à picada de insetos, urticária, eczema de contato, dermatite granulomatosa intersticial, celulite, foliculite, erisipela, *tinea corporis*, granuloma anular ou erupção medicamentosa fixa (Trevisan, Bonin, Maurizio, 2020).

Se não forem tratados no estadio inicial, os doentes podem desenvolver manifestações precoces disseminadas ou tardias da doença. Assim, numa fase mais avançada da doença, DL crónica, os seguintes diagnósticos diferenciais podem ser elaborados: artrite idiopática juvenil, fibromialgia e encefalomielite miálgica/síndrome da fadiga crónica ou esclerose múltipla.

Como os sintomas não são muito específicos, deve-se considerar outras infeções transmitidas por carraças, como a coinfeção com *Babesia microti* e *Ehrlichia*. Reforça-se a ideia de que a co-infeção está presente até cerca de 10% dos doentes (Skar & Simonsen, 2022).

#### **2.4 - Testes sorológicos**

O teste sorológico é o padrão para diagnóstico laboratorial e confirmação da DL. Ensaios sorodiagnósticos para detetar anticorpos contra *B. burgdorferi*, são utilizados para deteção de infeção (Brandt *et al*, 2019).

Os métodos diretos como a cultura do agente ou a deteção dos ácidos nucleicos só recentemente foi introduzida no diagnóstico de rotina.

Segundo as normas mais recentes do Centro de Controlo e Prevenção de Doenças (CDC), recomenda-se um processo de testagem assente numa metodologia de dois testes. Ambos podem ser realizados com a mesma amostra de sangue. Caso o primeiro teste seja negativo (ELISA ou ensaio de imunofluorescência), dá-se a testagem como concluída. Se o primeiro teste for positivo ou indeterminado, deve-se realizar um segundo teste (Westerblot). O resultado geral é positivo apenas quando o primeiro teste é positivo (ou duvidoso) e o segundo teste é positivo (ou para alguns testes duvidoso).

Desde julho de 2019, a FDA *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou a realização de ensaios com novas indicações de uso com base numa versão modificada da metodologia de dois testes.

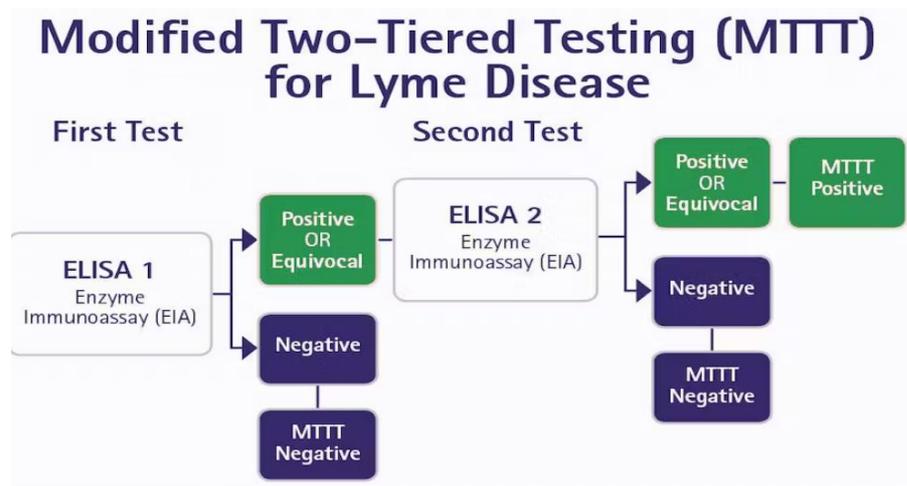


Imagem 6 – Versão modificada da metodologia de 2 testes

A metodologia modificada usa um segundo ELISA no lugar de um ensaio de Westernblot. O desempenho do teste foi avaliado e é “substancialmente equivalente ou melhor do que” um teste de predicação comercializado legalmente (Mead, Petersen, Hinckley, 2019).

## 2.5 - Tratamento

A terapêutica antibiótica para DL é, geralmente, bem-sucedida, principalmente quando a doença é detetada numa fase inicial.

À medida que a doença progride, o tratamento deve ser prolongado e pode ser menos eficaz. A administração de doxiciclina ou amoxicilina por 14 a 21 dias é o tratamento recomendado para doentes em fase precoce ou disseminada inicial que sem envolvimento neurológico. A artrite de *Lyme* é uma indicação de doença disseminada pelo que neste caso se preconiza a extensão de antibioterapia via oral por 28 dias.

Doentes com envolvimento neurológico clinicamente evidente, é recomendado o tratamento com ceftriaxone endovenoso. (Bobe et al, 2021).

Contudo, a escolha do antibiótico depende de vários fatores. Dos quais se incluem a idade, a presença de manifestações extracutâneas, envolvimento neurológico, medicação habitual, alergias, o perfil de efeitos colaterais ou tolerabilidade; a frequência e/ou via de administração, bem como a suspeita de coinfeções com outros agentes como a *Anaplasma* ou *Ehrlichia*.

Os macrólidos encontram-se recomendados como terapêutica de segunda linha, uma vez que parecem ter menos eficácia que as restantes opções terapêuticas. A doxiciclina está habitualmente contraindicada em grávidas ou em mulheres em fase de amamentação e crianças com idades inferior a 8 anos. Alguns autores referem que este fármaco poderá ser seguro em crianças desde que usado por curtos períodos (até 14 dias) (Lantos et al, 2020).

De realçar que a antibioterapia não é eficaz nos casos de fibromialgia ou fadiga crónica associada ou desencadeada pela borreliose de *Lyme* (Norte et al, 2020).

Drug	Dosage for Adults	Dosage for Children
<b>Oral Regimens</b>		
<b>Preferred</b>		
Amoxicillin <sup>a</sup>	500 mg 3 times daily	50 mg/kg divided 3 times daily (maximum 500 mg per dose)
Doxycycline <sup>b</sup>	100 mg twice daily or 200 mg once daily <sup>b</sup>	4.4 mg/kg divided twice daily (maximum 200 mg daily)
Cefuroxime axetil <sup>a,c</sup>	500 mg twice daily	30 mg/kg divided twice daily (maximum 500 mg per dose)
<b>Alternative</b>		
Azithromycin <sup>d</sup>	500 mg once daily	10 mg/kg once daily (maximum 500 mg per dose)
<b>Intravenous Therapy</b>		
<b>Preferred</b>		
Ceftriaxone	2000 mg once daily	50–75 mg/kg once daily (maximum 2000 mg per dose)
<b>Alternative</b>		
Cefotaxime <sup>a</sup>	2000 mg three times daily	150–200 mg/kg divided 3–4 times daily (maximum 6000 mg daily)
Penicillin G <sup>a</sup>	18–24 million units divided every 4 hours	200 000–400 000 units/kg divided every 4 hours (maximum 18–24 million units daily)

Regardless of the treatment regimen, complete response to treatment may be delayed beyond the treatment duration. Relapse may occur with any of these regimens; patients with objective signs of relapse may need a second course of treatment.

<sup>a</sup>Doses of some beta lactam antibiotics (amoxicillin, penicillin, cefuroxime, and cefotaxime) may require adjusted dosing for patients with impaired renal function.

<sup>b</sup>There is increasing favorable information on the safety of short courses of doxycycline in young children, which should impact the risk to benefit ratio of using this antibiotic in patients with various manifestations of Lyme disease; see the General Principles and the individual treatment sections of this guideline for further discussion.

<sup>c</sup>The oral suspension of cefuroxime is currently not available in the USA.

<sup>d</sup>Because of concerns for lower efficacy, macrolide antibiotics including azithromycin are considered second line agents, and should be reserved for patients in whom other antibiotic classes are contraindicated.

Figura 7 – Regimes terapêuticos gerais possíveis na DL

## 2.6 Síndrome da Doença de Lyme Pós-Tratamento (SDLPT)

Embora a maioria dos casos de DL possa ser curada com um curso de 2 a 4 semanas de antibióticos orais, os doentes podem por vezes ter sintomas de mialgias, fadiga significativa, ou dificuldades cognitivas que duram por período superior a 6 meses e que começaram após o término do tratamento. Esta condição chama-se Síndrome da Doença de Lyme Pós-Tratamento (SDLPT).

A fisiopatologia da SDLPT é atualmente desconhecida, com pesquisas adicionais necessárias para delinear os papéis potenciais da disfunção imune induzida por infeção/autoimunidade, inflamação persistente, restos bacterianos ou outros mecanismos. Como fatores de risco estão identificados o atraso no diagnóstico e a gravidade da doença inicial, onde se inclui a presença de sinais/sintomas neurológicos. Além disso, a exposição inicial a antibióticos não recomendados e/ou esteroides também foi associada a piores desfechos clínicos (Rebman *et al*, 2017).

Os anticorpos para *Borrelia burgdorferi* são conhecidos por decair ao longo do tempo em doentes tratados, independentemente do resultado clínico, e os anticorpos convalescentes após o tratamento da DL inicial são positivos em 65% dos pacientes (Philipp *et al*, 2005).

Clinicamente, a SDLPT é em grande parte um diagnóstico histórico que depende da capacidade de documentar o início dos sintomas após um episódio da DL e que foi adequadamente tratado com antibióticos padrão.

Atualmente não existe tratamento comprovado para a SDTLP, contudo verifica-se, geralmente, uma evolução favorável, embora a mesma possa demorar vários meses.

## 2.7 - Prevenção

As intervenções para a prevenção da DL concentram-se principalmente em medidas de proteção individual (Steere; Strle; Wormser, 2016).

As medidas de proteção podem incluir a prevenção de áreas com elevado número de carraças, o uso de vestuário de proteção, verificação da presença e uso de repelentes de carraças e acaricidas.

As práticas de paisagismo e a aplicação de acaricidas sintéticos podem reduzir substancialmente o número de carraças, mas podem não reduzir necessariamente a incidência da DL, o que mostra que as restantes carraças ainda podem transmitir as bactérias.

Na maioria dos casos, a carraça deve estar fixada durante um período superior a 36 horas antes de ocorrer a transmissão. Assim, se a carraça for removida rapidamente, outros tratamentos não são geralmente necessários. Contudo, em regiões endémicas uma única administração de doxiciclina, se administrada nas 72 horas seguintes a uma picada de carraça, pode impedir o desenvolvimento de DL na maioria dos indivíduos (Warshafsky et al, 2010).

Na Europa e nos Estados Unidos, a frequência de infeção clinicamente sintomática após picadas de *Ixode ricinus* é de 1-5%. Com base em estudos com animais, a transmissão pode ocorrer num período inferior a 36 horas, se o vector for *I. ricinus*. (Piesman & Gern, 2004) A vacinação contra a DL não está atualmente disponível nem na Europa nem na América do Norte (Steere; Strle; Wormser, 2016).

## 2.8 - Vacinação

A vacina para a DL não está disponível atualmente. A única vacina comercializada anteriormente nos Estados Unidos, LYMERix®, foi descontinuada pelo fabricante em 2002, alegando demanda insuficiente do consumidor.

A proteção fornecida por esta vacina decrescia ao longo do tempo. Assim, os indivíduos vacinados até 2002 já não usufruem da proteção concedida pela vacina.

Presentemente decorrem ensaios clínicos de novas vacinas para a DL. A Valneva® e a Pfizer® desenvolveram uma vacina, a VLA15, que está atualmente na Fase 3 de testes em humanos (CDC, 2023).

A VLA15 é a única vacina candidata contra a DL atualmente em desenvolvimento clínico. Esta vacina de subunidade de proteína multivalente, tem como alvo a proteína A da superfície externa (OspA) da *B. burgdorferi*.

O bloqueio da OspA inibe a capacidade da bactéria de migrar da carraça para humanos.

A vacina cobre os seis sorotipos OspA da espécie *B. burgdorferi s.l.* mais comum, expressos na América do Norte e Europa. Até à data, A VLA15 demonstrou uma forte resposta imunitária bem como um perfil de segurança satisfatório em estudos pré-clínicos e clínicos. (Pfizer, 2023)

## 2.9 – DL em Portugal

A DL é uma doença emergente em várias regiões do mundo, nomeadamente em Portugal, e é a doença de transmissão vetorial com maior incidência na América do Norte e na Eurásia.

Em Portugal conhecem-se 22 espécies de carraças e as doenças mais importantes causadas por estas são a febre escaro-nodular e a DL. Em Portugal as espécies de carraças mais importantes em termos de saúde pública são *Rhipicephalus sanguineus*, vetor de *Rickettsia conorii*, *Ixodes ricinus*, vetor de *Borrelia burgdorferi s.l.* e *Hyalomma spp.* vetor do vírus da febre hemorrágica Crimeia-Congo (REVIVE,2022).

Atualmente está demonstrado que pelo menos nove genospecies (*B. afzeli*, *B. bavariensis*, *B. burgdorferi s.s.*, *B. garinii*, *B. lusitaniae*, *B. bissettii*, *B. mayonii*, *B. spielmanii* e *B. valaisiana*) estão associadas à borreliose de Lyme.

O vetor varia consoante a localização geográfica e as genoespécies presentes (Nuncio & de Carvalho, 2014).

Em Portugal já foram detetadas seis genoespécies do complexo *B. burgdorferi s.l.*, nomeadamente *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii*, *B. valaisiana*, *B. garinii*, *B. turdi* e *B. lusitaniae*, esta última, foi isolada pela primeira vez no nosso país, em 2003, da pele de um doente e é atualmente a mais prevalente no nosso país (REVIVE, 2022).

Desde 2008, o Centro de Estudos de Vetores e Doenças Infeciosas Doutor Francisco Cambournac, através do projeto REVIVE, Rede de Vigilância de Vetores, tem contribuído para o conhecimento sobre as espécies de vetores presentes nas regiões, a sua distribuição e abundância, assim como para o esclarecimento do seu papel como agentes de doença e para vigiar potenciais introduções de espécies invasoras com importância em Saúde Pública. Este projeto também contribui com medidas para o controlo das populações de vetores de forma a mitigar o seu impacto em Saúde Pública (REVIVE, 2022).

O primeiro caso de DL descrito em Portugal foi realizado em 1989. Atualmente, em termos nacionais, já foi assinalada em todo o território.

É desde 1999 uma doença de notificação obrigatória em Portugal. Contudo, poucos são os casos reportados todos os anos (Lopes de Carvalho & Nuncio, 2006)

Estas bactérias já foram isoladas a partir de várias espécies de mamíferos, domésticos e silvestres, de espécies de aves e de reptéis, e todos revelam ser reservatórios competentes. (REVIVE, 2022).

O papel das aves na disseminação do agente etiológico na DL não pode ser descurado. As aves contribuem para uma mistura espacial a larga escala das várias linhagens de *Borrelia* podendo levar à evolução de novas variantes. Tal é o caso da *Borrelia "Candidatus Borrelia aligera"*, aumentando o espectro de genoespécies deste complexo de bactérias detetadas em associação com as aves.

Em Portugal, o tordo-zornal *Turdus pilaris* e o melro-preto *T. merula*, foram as espécies de aves que mais carraças infetadas transportavam. A espécie de *Borrelia* mais comum detetada nas carraças recolhidas de aves é a *Borrelia garinii* (Norte *et al*, 2020).

Entre 1990 e 2000, de acordo com os dados do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), o diagnóstico laboratorial permitiu confirmar em média cerca de 50 novos casos/ano.

A incidência da DL varia entre os 0,04-155 por 100 000 habitantes consoante o país em questão, sendo a Alemanha, Áustria, Eslovénia e Suécia os países onde se estima que a incidência seja mais elevada. Também foram descritos casos na Rússia, China, Japão e Coreia, países endémicos para esta patologia. Em Portugal, a incidência da doença varia entre 0,04 e 0,4 casos por 100 000 habitantes. Atualmente, verifica-se aumento da incidência das doenças transmitidas por carraças em toda a Europa (REVIVE, 2022).

Durante o ano de 2022, e após consulta do relatório REVIVE 2022, verifica-se um aumento do número total de colheitas de carraças (n 941), comparativamente ao período homólogo de 2021, traduzindo-se num aumento relativo de 61% em comparação com o ano anterior (n 583).

Das 941 colheitas realizadas, 257 foram feitas no Homem, 238 no cão, 86 em outros animais e 360 na fase de vida livre. Note-se que houve um aumento da área rastreada, no número total de concelhos envolvidos nas colheitas (de 115 em 2021, para 169 em 2022, 47%), o que pode justificar o aumento absoluto de recolhas.

Foram identificadas nove espécies ixodológicas a parasitar o Homem, nomeadamente, *Dermacentor marginatus*, *D. reticulatus*, *Hyalomma lusitanicum*, *H. marginatum*, *Ixodes hexagonus*, *I. ricinus*, *I. ventralloji*, *Rhipicephalus bursa* e *R. sanguineus*, contrastando com as seis espécies identificadas no REVIVE 2021. Contudo, o número de *Ixodes* removidos do Homem foi semelhante ao de 2021. Todas as espécies já tinham sido identificadas a parasitar o Homem em Portugal continental (REVIVE, 2023).

Na recolha de carraças em animais, os dados a destacar são o aumento de 23,5% (n 1395) face a 2021 e a identificação de uma espécie exótica, *Argas spp.*, capturada numa cegonha, o que pode corresponder a uma importação de carraça, neste caso argasídeos.

No ano de 2022 foram identificadas na fase de vida livre nove espécies ixodológicas, designadamente, *Dermacentor marginatus*, *D. reticulatus*, *Haemaphysalis punctata*, *Hyalomma lusitanicum*, *H. marginatum*, *Ixodes ricinus*, *Rhipicephalus bursa*, *R. pusillus* e *R. sanguineus*, contrastando com as seis identificadas em 2021.

No total foram capturados 172 ixodídeos na fase de vida livre, representando um ligeiro decréscimo de 1,7% relativamente ao ano de 2021 (n = 175).

Assim, no que se refere às espécies detetadas, as espécies que apresentaram abundâncias superiores a 3%, são *D. marginatus* (6,3%), *H. lusitanicum* (3,7%), *H. marginatum* (4,3%), *I. ricinus* (8,6%) e a espécie mais abundante, *R. sanguineus* (71%).

Não se deve negligenciar a importância das espécies com abundâncias inferiores, uma vez que algumas são vetores de agentes patogénicos para o Homem, como por exemplo *R. pusillus* que é vetor competente de *R. sibirica mongolitimonae*.

Em 2022, no âmbito das colheitas realizadas o *I. ricinus* apresentou uma abundância relativa de 8,6%, superior ao valor da abundância relativa desta espécie no âmbito do REVIVE 2011-2021 (7,6%). Este aumento está relacionado com o aumento da colheita de ixodídeos no Homem (REVIVE, 2023).

O que se verificou, relativamente à presença de *Borrelias* em animais ou em fase de vida livre, foi a deteção das espécies de *B. spp*, *B. afzelli* e *B. lusitaniae*. Em 11 carraças detetaram-se co-infecções de *Borrelia* e *Rickettsia*. Destas 11 carraças co-infetadas, destaca-se a *B. lusitaniae* e *R. monacensis* (n=7), *Borrelia spp.* e *R. monacensis* (n=3) e *Borrelia spp* e *R. massiliae* (n=1). Estas co-infecções já foram detetadas em anos anteriores e o seu impacto na transmissão ao Homem continua por esclarecer. Foram detetadas a presença de 2 espécies de *Borrelias* e o dobro de espécies de *Rickettsias* patogénicas para o Homem com prevalência média de 3,0% e 20,7%, respetivamente, sobretudo em carraças colhidas quando parasitavam seres humanos

Assim, e como está representado na imagem abaixo, foram detetadas no total, duas espécies de *Borrelia* (n= 20), *B. afzelii* (n= 2) e *B. lusitaniae* (n= 9), que estão associadas a doença no Homem. Em nove amostras, não foi possível chegar à identificação da genospecie e por isso foi identificado apenas como *Borrelia spp.*

Agentes infecciosos identificados	Espécie de Ixodídeo	Fase parasitária			Fase vida livre	Total
		Homem	Cão	Outros animais	Vegetação	
<i>Rickettsia aeschlimannii</i>	<i>H. marginatum</i>	15	3			18
<i>R. conorii</i>	<i>R. sanguineus</i>		2			2
<i>R. helvetica</i>	<i>I. ricinus; I. ventralloii</i>	16		1		17
<i>R. massiliae</i>	<i>R. sanguineus</i>	18	22	4	5	49
<i>R. monacensis</i>	<i>I. ricinus</i>	35			2	37
<i>R. raoultii</i>	<i>D. marginatus</i>	6				6
<i>R. slovaca</i>	<i>D. marginatus</i>	4		5		9
<b>Total Rickettsia</b>		<b>94</b>	<b>27</b>	<b>10</b>	<b>9</b>	<b>138</b>
<i>Borrelia afzelii</i>	<i>I. ricinus; R. sanguineus</i>	2				2
<i>Borrelia lusitaniae</i>	<i>I. ricinus; R. sanguineus</i>	7	1	1		9
<i>Borrelia spp.</i>	<i>D. marginatus; H. lusitanicum; H. marginatum; I. ricinus; R. sanguineus</i>	8			1	9
<b>Total Borrelia</b>		<b>17</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>20</b>

Imagem 8 - Espécies de *Rickettsia* e *Borrelia* detetadas em *ixodídeos* colhidos

Assim, comparativamente ao ano de 2021, notou-se um ligeiro de decréscimo de *Borellias* detetadas (n 20; n 24). Outro dado a assinalar é a presença da espécie *B. garinii* encontrada em fase de vida livre na vegetação, identificando-se o vector *Dermacentor Marginatus* em 2021.

O número absoluto de pedidos para diagnóstico direto, sobretudo para deteção utilizando métodos moleculares, tem vindo a aumentar por comparação com anos anteriores. Contudo, o tipo de amostras recebidas, muitas vezes não é a mais indicada, uma vez que o tipo de amostras recomendadas quando se solicita a deteção por PCR de *B.burgdorferi s.l.* varia consoante a manifestação clínica, conforme tabela 1. Assim, e uma vez que habitualmente são amostras que requerem a utilização de métodos invasivos para a sua obtenção, é aconselhável que antes de realizar a colheita se entre em contacto com o laboratório para prevenir a inviabilização da sua utilização. (Norte *et al*, 2020).

Termo	Evidência laboratorial essencial	Evidência clínica/laboratorial de suporte
Eritema migratório	Nenhuma	Deteção de <i>Borrelia burgdorferi</i> s.l. por isolamento e/ou PCR a partir de biópsia de pele.
Linfocitoma borreliano (rare)	Seroconversão ou serologia positiva; histologia nos casos suspeitos	Histologia. Deteção de <i>Borrelia burgdorferi</i> s.l. por isolamento e/ou PCR a partir de biópsia de pele. EM recente ou concomitante.
Acrodermatite crónica atroficante	Anticorpos IgG específicos no soro, com concentrações elevadas	Histologia. Deteção de <i>Borrelia burgdorferi</i> s.l. por isolamento e/ou PCR a partir de biópsia de pele
Neuroborreliose de Lyme	Pleocitose e demonstração de síntese intratecal de anticorpos específicos	Deteção de <i>Borrelia burgdorferi</i> s.l. por isolamento e/ou PCR a partir de líquido cefalorraquidiano. Síntese intratecal de anticorpos específicos IgM, e/ou IgG e/ou IgA. Anticorpos específicos no soro. EM recente ou concomitante.
Artrite de Lyme	Anticorpos IgG específicos no soro, com concentrações elevadas	Deteção de <i>Borrelia burgdorferi</i> s.l. por isolamento e/ou PCR a partir de líquido sinovial e/ou tecido.
Cardite de Lyme	Anticorpos específicos no soro	Deteção de <i>Borrelia burgdorferi</i> s.l. por isolamento e/ou PCR a partir de biópsia de tecido do endomiocárdio. EM recente ou concomitante e/ou manifestações neurológicas.
Manifestações oculares	Anticorpos específicos no soro	Manifestações de borreliose de Lyme recentes ou concomitantes. Deteção de <i>Borrelia burgdorferi</i> s.l. por isolamento e/ou PCR a partir de líquido ocular.

Imagem 9 - Evidência laboratorial aconselhada para validar o diagnóstico de borreliose de Lyme de acordo com a manifestação clínica

Presentemente existem vários laboratórios que realizam o diagnóstico desta patologia, o que se traduz numa diminuição na solicitação para realização de testes no INRJ, o que associado à pandemia de COVID-19, afetou significativamente as atividades do REVIVE, tanto ao nível do planeamento e realização de trabalho de campo nas regiões, como no laboratório e nas atividades de formação. Estes dois factos, a juntar à subnotificação, dificultam o cálculo da incidência/prevalência desta doença em Portugal.

A identificação dos principais fatores ecológicos que condicionam a presença /ausência de determinada espécie num dado local ou época do ano tem sido analisada. Após o acumular de dados dos projetos REVIVE passados, é possível começar a iniciar sua análise estatística e o desenvolvimento de modelos preditivos em termos de presença /ausência (REVIVE, 2023).

### 3. CONCLUSÃO

A DL é das zoonoses mais prevalentes no mundo e tem uma ampla distribuição geográfica. Os meses de maior incidência da doença são os meses mais quentes, tipicamente na primavera/ verão.

Tem a sua etiologia em espiroquetas do complexo *Borrelia burgdorferi s.l.* A transmissão ao Homem tem origem na mordedura de carraças infetadas, principalmente do género Ixodes. A transmissão das *Borrelias* realiza-se através da transmissão horizontal entre a carraça e os hospedeiros vertebrados. Dentro destes, incluem-se várias espécies de mamíferos, domésticos e silvestres, de espécies de aves e de reptéis.

O ciclo de vida dos Ixodídeos envolve quatro fases: ovo, larva, ninfa e adulto, sendo que qualquer um dos estádios (larva, ninfa e adulto) pode transmitir o agente etiológico ao Homem.

A DL pode ter uma grande variabilidade de apresentações, sendo a mais comum, uma síndrome *gripal like*, associada a cefaleias e artralguas. O grande *hallmark* da doença é a presença do EM característico que surge, geralmente no local da mordedura da carraça, sendo percebido em até 85% dos doentes.

Outras apresentações menos comuns incluem a meningite asséptica, bloqueio aurículo ventricular, encefalite, neurite e linfocitoma borrelial.

É importante ter a noção que até 10% a co-infecção com outras doenças transmitidas por carraças (como por espécies de *Babesia*, *Anaplasma* ou *Ehrlichia*) está presente, pelo que é importante fazer o despiste aquando diagnóstico de DL.

Assim como a sífilis, a DL está classificada em 3 estádios: localizada, disseminada e persistente. Os dois primeiros estão incluídos na infeção inicial, sendo o terceiro característico de doença crónica ou persistente. Se não forem tratados no estadio inicial, os doentes podem desenvolver manifestações precoces disseminadas ou tardias da doença. Atualmente não existe tratamento comprovado para a SDTLP, contudo verifica-se, geralmente, uma evolução favorável, embora a mesma possa demorar vários meses.

O diagnóstico é sobretudo clínico, assente numa história clínica cuidadosa e exame físico. Os testes sorológicos são o padrão para diagnóstico laboratorial e confirmação da DL, no entanto são geralmente requisitados apenas em caso de dúvida diagnóstica.

A terapêutica antimicrobiana para DL é, geralmente, bem-sucedida, especialmente quando a doença é detetada numa fase inicial. A administração de doxiciclina ou amoxicilina por 14 a 21 dias é o tratamento recomendado para pacientes em fase precoce ou disseminada inicial que não apresentem envolvimento neurológico.

Contudo, a escolha do antibiótico depende de vários fatores. Dos quais se incluem a idade, a presença de manifestações extracutâneas, envolvimento neurológico, medicação habitual, alergias, o perfil de efeitos colaterais ou tolerabilidade; a frequência e/ou via de administração, bem como a suspeita de coinfeções com outros agentes.

As intervenções para a prevenção da DL concentram-se principalmente em medidas de proteção individual. Presentemente decorrem ensaios clínicos de novas vacinas para a DL.

Pelo menos nove genospecies (*B. afzeli*, *B. bavariensis*, *B. burgdorferi s.s.*, *B. garinii*, *B. lusitaniae*, *B. bissettii*, *B. mayonii*, *B. spielmanii* e *B. valaisiana*) estão associadas à borreliose de Lyme. Em Portugal já foram detetadas seis genoespécies do complexo *B. burgdorferi s.l.*, nomeadamente *B. burgdorferi s.s.*, *B. afzelii*, *B. valaisiana*, *B. garinii*, *B. turdi* e *B. lusitaniae*. É desde 1999 uma doença de notificação obrigatória em Portugal. Contudo, poucos são os casos reportados todos os anos.

Note-se para a importância do projeto REVIVE que contribui para o conhecimento sobre as espécies de vetores presentes nas regiões, sua distribuição e abundância, e para vigilância de potenciais introduções de espécies invasoras com importância em Saúde Pública.

Em Portugal, a incidência da doença varia entre 0,04 e 0,4 casos por 100 000 habitantes, sendo que existe uma tendência de crescimento, visto que atualmente se verifica um aumento da incidência das doenças transmitidas por carraças em toda a Europa.

Em Portugal as espécies de *Borrelia* mais presentes são a *B. garinii* e *B. lusitaniae*. Importa referir que uma percentagem não negligenciável de carraças estava co-infectada com outros microrganismos, segundo os últimos relatórios disponíveis do REVIVE 2021 e 2022.

Apesar do número absoluto de pedidos para diagnóstico direto, ter vindo a aumentar por comparação com anos anteriores, uma vez que existem vários laboratórios que realizam o diagnóstico desta patologia, o INRJ tem tido uma diminuição na solicitação para realização de testes. Tornando mais difícil a missão que contextualizar o ambiente epidemiológico desta doença em Portugal, associada também à pandemia de COVID-19 e à grande subnotificação.

#### 4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bobe, J. R., Jutras, B. L., Horn, E. J., Embers, M. E., Bailey, A., Moritz, R. L., ... & Fallon, B. A. (2021). Recent progress in Lyme disease and remaining challenges. *Frontiers in Medicine*, 1276.

Brandt KS, Horiuchi K, Biggerstaff BJ and Gilmore RD. (2019). Evaluation of Patient IgM and IgG Reactivity Against Multiple Antigens for Improvement of Serodiagnostic Testing for Early Lyme Disease. *Front. Public Health* 7:370. doi: 10.3389/fpubh.2019.00370

Cardenas-de la Garza, J. A., De la Cruz-Valadez, E., Ocampo-Candiani, J., & Welsh, O. (2019). Clinical spectrum of Lyme disease. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, 38, 201-208.

Center for Disease Control and Prevention. Lyme Disease. Sign and Symptoms of Untreated Lyme disease. Jan 2021. Disponível em: [https://www.cdc.gov/lyme/signs\\_symptoms/index.html](https://www.cdc.gov/lyme/signs_symptoms/index.html)

Cervantes, J. (2018). Lyme disease in Perú. A clinical and epidemiological review. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 35(2), 292-296.

Diuk-Wasser, M. A., & EPJ, V. (2016). Krause Coinfection by the tick-borne pathogens *Babesia microti* and *Borrelia burgdorferi*: ecological, epidemiological and clinical consequences. *Trends Parasitol*, 32(1), 30-42

Garrido, P. M., & Borges-Costa, J. (2018). Doença de Lyme: Epidemiologia e Manifestações Clínicas Cutâneas. *Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology*, 76(2), 169-176.

Imai, D., Holden, K., Velazquez, E. M., Feng, S., Hodzic, E., & Barthold, S. W. (2013). Influence of arthritis-related protein (BBF01) on infectivity of *Borrelia burgdorferi* B31. *BMC microbiology*, 13, 1-9.

Izac, J. R., & Marconi, R. T. (2019). Diversity of the Lyme disease spirochetes and its influence on immune responses to infection and vaccination. *Veterinary Clinics: Small Animal Practice*, 49(4), 671-686.

Jamal, S. A. (2017). Infecção por *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Estudo em Indivíduos assintomáticos (Doctoral dissertation, Instituto de Higiene e Medicina Tropical).

Lantos, P. M., Rumbaugh, J., Bockenstedt, L. K., Falck-Ytter, Y. T., Agüero-Rosenfeld, M. E., Auwaerter, P. G., ... & Zemel, L. S. (2021). Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA), American Academy of Neurology (AAN), and American College of Rheumatology (ACR): 2020 guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of Lyme disease. *Clinical Infectious Diseases*, 72(1), e1-e48.

Lima, A. L. M. (2021). D. Doença de Lyme: uma doença esquecida (Doctoral dissertation).

Lopes de Carvalho, I., & Nuncio, M. S. (2006). Laboratory diagnosis of Lyme borreliosis at the Portuguese National Institute of Health (1990-2004). *Euro Surveillance: Bulletin European sur les Maladies Transmissibles= European Communicable Disease Bulletin*, 11(10), 257-260.

Mead, P., Petersen, J., & Hinckley, A. (2019). Updated CDC recommendation for serologic diagnosis of Lyme disease. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 68(32), 703-703.

Norte, A. C., Margos, G., Becker, N. S., Albino Ramos, J., Nuncio, M. S., Fingerle, V., ... & Lopes de Carvalho, I. (2020). Host dispersal shapes the population structure of a tick-borne bacterial pathogen. *Molecular Ecology*, 29(3), 485-501.

Norte, A. C., Margos, G., Becker, N. S., Albino Ramos, J., Nuncio, M. S., Fingerle, V., ... & Lopes de Carvalho, I. (2020). Host dispersal shapes the population structure of a tick-borne bacterial pathogen. *Molecular Ecology*, 29(3), 485-501.

Nuncio, M. S., & de Carvalho, I. L. (2014). Borreliose de Lyme. Doenças associadas a artrópodes vetores e roedores, 99.

Nuncio, M. S., & de Carvalho, I. L. (2014). Borreliose de Lyme. Doenças associadas a artrópodes vetores e roedores, 99.

Pfizer. Pfizer and Valneva Initiate Phase 3 Study of Lyme Disease Vaccine Candidate VLA15. Janeiro 2023. Disponível em: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-valneva-initiate-phase-3-study-lyme-disease>

Philipp, M. T., Wormser, G. P., Marques, A. R., Bittker, S., Martin, D. S., Nowakowski, J., & Dally, L. G. (2005). A decline in C6 antibody titer occurs in successfully treated patients with culture-confirmed early localized or early disseminated Lyme borreliosis. *Clinical and Vaccine Immunology*, 12(9), 1069-1074.

Piesman, J., & Gern, L. (2004). Lyme borreliosis in europe and north america. *Parasitology*, 129(S1), S191-S220.

Rebman, A. W., Bechtold, K. T., Yang, T., Mihm, E. A., Soloski, M. J., Novak, C. B., & Aucott, J. N. (2017). The clinical, symptom, and quality-of-life characterization of a well-defined group of patients with posttreatment Lyme disease syndrome. *Frontiers in medicine*, 224.

Departamento de Doenças Infeciosas do Centro de Estudos de Vetores e Doenças Infeciosas Doutor Francisco Cambournac. (2022). REVIVE 2021 Culicídeos e Ixodídeos. INSA, IP

Departamento de Doenças Infeciosas do Centro de Estudos de Vetores e Doenças Infeciosas Doutor Francisco Cambournac. (2023). REVIVE 2022 Culicídeos e Ixodídeos. INSA, IP

Shapiro, E. D., & Wormser, G. P. (2018). Lyme disease in 2018: what is new (and what is not). *Jama*, 320(7), 635-636.

Shin, O. S. (2014). Insight into the pathogenesis of Lyme disease. *Journal of Bacteriology and Virology*, 44(1), 10-22.

Skar, G. L., & Simonsen, K. A. (2022). Lyme Disease—Statpearls—NCBI Bookshelf. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL).

Skogman, B. H., Hellberg, S., Ekerfelt, C., Jenmalm, M. C., Forsberg, P., Ludvigsson, J., ... & Ernerudh, J. (2012). Adaptive and innate immune responsiveness to *Borrelia burgdorferi* sensu lato in exposed asymptomatic children and children with previous clinical Lyme borreliosis. *Clinical and Developmental Immunology*, 201

Steere, A. C., Strle, F., Wormser, G. P., Hu, L. T., Branda, J. A., Hovius, J. W., ... & Mead, P. S. (2016). Lyme borreliosis. *Nature reviews Disease primers*, 2(1), 1-19.

Trevisan, G., Bonin, S., & Ruscio, M. (2020). A practical approach to the diagnosis of Lyme borreliosis: From clinical heterogeneity to laboratory methods. *Frontiers in Medicine*, 265.

Warshafsky, S., Lee, D. H., Francois, L. K., Nowakowski, J., Nadelman, R. B., & Wormser, G. P. (2010). Efficacy of antibiotic prophylaxis for the prevention of Lyme disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 65(6), 1137-1144.

#### 4.1 IMAGENS

Imagem 1 - Transmissão horizontal entre a carraça os hospedeiros vertebrados. Little, S. E., Heise, S. R., Blagburn, B. L., Callister, S. M., & Mead, P. S. (2010). Lyme borreliosis in dogs and humans in the USA. *Trends in parasitology*, 26(4), 213-218.

Imagem 2 – Apresentação clássica do eritema migratório na DL. Disponível em: [https://pt.wikipedia.org/wiki/Eritema\\_cr%C3%B4nico\\_migrat%C3%B3rio#/media/Ficheiro:Erythema\\_migrans\\_-\\_erythematous\\_rash\\_in\\_Lyme\\_disease\\_-\\_PHIL\\_9875.jpg](https://pt.wikipedia.org/wiki/Eritema_cr%C3%B4nico_migrat%C3%B3rio#/media/Ficheiro:Erythema_migrans_-_erythematous_rash_in_Lyme_disease_-_PHIL_9875.jpg). Último acesso em 21/4/2023.

Imagem 3 – Linfocitoma borrelial presente no lóbulo da orelha. Disponível em: <https://cdn.lecturio.com/assets/Lymphocytoma.jpg>. Último acesso em 21/4/2023.

Imagem 4 – Acrodermatite crónica atrófica, fase inflamatória. Disponível em: <https://dermnetnz.org/imagetdetail/46360?copyright=&label=Acrodermatitis+chronica+atrophicans+&caption=+Inflammatory+stage>. Último acesso em 21/4/2023.

Imagem 5 – Acrodermatite cónica atrófica, fase atrófica. Disponível em: <https://dermnetnz.org/topics/acrodermatitis-chronica-atrophicans>. Último acesso em: 21/4/2023.

Imagem 6 – Versão modificada da metodologia de 2 testes. Disponível em: <https://www.mlo-online.com/home/article/21125656/improved-detection-of-acute-lyme-disease-with-mttt>. Ultimo acesso em 25/4/2013

Imagem 7 – Regimes terapêuticos possíveis na DL. Disponível em: Lantos, P. M., Rumbaugh, J., Bockenstedt, L. K., Falck-Ytter, Y. T., Aguero-Rosenfeld, M. E., Auwaerter, P. G., ... & Zemel, L. S. (2021). Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA), American Academy of Neurology (AAN), and American College of Rheumatology (ACR): 2020 guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of Lyme disease. *Clinical Infectious Diseases*, 72(1), e1-e48.

Imagem 8 - Espécies de Rickettsia e Borrelia detetadas em ixodídeos colhidos. Relatório REVIVE 2021 - Culicídeos e Ixodídeos: Rede de Vigilância de Vetores. Pag 54.

Imagem 9 - Evidência laboratorial aconselhada para validar o diagnóstico de borreliose de Lyme de acordo com a manifestação clínica. REVIVE 2021 - Culicídeos e Ixodídeos: Rede de Vigilância de Vetores