ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Epidemiologia clínica da borreliose de Lyme[1]

"Lyme disease (...) is the most common arthropodborne disease in Europe and the United States"

Barbour, 1998[1]

/ **J. A. David de Morais**
Especialista em Medicina Interna, Infecciologia e Saúde Pública. Professor da Universidade de Évora, Departamento de Ecologia.

/ **Resumo**

Em muitas regiões endémicas de borreliose de Lyme é bastante importante a prevalência de *Ixodes* parasitados por borrélias. Assim, dado o grande risco de exposição da população humana, em especial a rural, o número de casos de borreliose de Lyme teoricamente esperados deveria ser consideravelmente elevado, o que, em geral, não acontece. Neste trabalho, tentar-se-ão analisar algumas razões que justificam a discrepância entre o elevado número de casos de borreliose de Lyme teoricamente esperados e o relativamente reduzido número de casos efectivamente diagnosticados.

/ ***Abstract***

In many endemic regions with Lyme borreliosis it is important to note the predominance of Ixodes infected with Borrelia spp. Given the great risk of human exposure, especially in rural areas, the number of cases of Lyme borreliosis, theoretically, should be considerably high but that is not the case. In this work, we shall try to analyze the reasons that justify the discrepancy between the expected number of cases of Lyme borreliosis and the relatively small number of cases effectively diagnosed.

/ 1. Introdução

A borreliose de Lyme reveste-se de uma acuidade crescente nos USA e na Europa.[1,2,3,4,5] Em Portugal, também esta zoonose começa a revelar-se de certa importância clínica e epidemiológica,[6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22] sendo que, entre nós, já foram isoladas, a partir de ixodídeos, duas espécies de borrélias patogénicas (*Borrelia garinii* e *Borrelia afzelii*)[23] e duas espécies consideradas ainda como não patogénicas (*Borrelia lusitaniae* e *Borrelia valaisiana*).[24,25,87]

Como é sabido, são as carraças do género *Ixodes* os vectores normalmente implicados na transmissão da borreliose de Lyme ao homem: *Ixodes scapularis* e *Ixodes pacificus* nos USA; *Ixodes ricinus* na Europa Ocidental e Norte de África; *Ixodes persulcatus* na Europa Oriental e na Ásia; *Ixodes ovatus* no Japão; e *Ixodes holocyclus* na Austrália.

Todavia, tão-só 30 a 50% dos individuos com borreliose de Lyme se apercebem da picada do ixodídeo[26] – ou, por outras palavras, 50 a 70% dos individuos infectados pela *Borrelia burgdorferi sensu lato* não se apercebem da picada do ixodídeo.

Assim, se na clínica é mandatório averiguar-se da possibilidade de picada por carraça, na maioria dos casos, todavia, essa informação é inconclusiva, pelo que se torna necessário valorizar antes a possível exposição dos pacientes a ixodídeos potencialmente transmissores da zoonose. Na clínica da borreliose de Lyme, importará, pois, ter sempre presente o conceito de exposição: "(...)

[1] Trabalho baseado na palestra proferida no *V Simposium Ibérico sobre Ixodoidea y Enfermedades Transmitidas*. Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid, 29 de Setembro de 2000.

Exposure: is defined as having been in wooded, brushy, or grassy areas (potential tick habitats) in an endemic county no more than 30 days before the onset of erythema migrans. A history of tick bite is not required (...)".[27] Faz-se, porém, notar que na Europa o lapso de tempo de aparecimento do eritema migrans se pode estender até 60 dias.[28] Outrossim, é compreensível que se a borreliose for diagnosticada já na sua fase tardia, então a picada pelo ixodídeo pode ter acontecido vários meses antes, ou talvez até anos antes, e, eventualmente, nem ter sido notada pelo paciente ou ele não estabelecer qualquer conexão entre os dois factos, em especial se não ocorreu eritema migrans.

De acordo com o conceito de exposição, temos pois que, por exemplo em Portugal, é deveras numeroso o quantitativo de indivíduos exposto no sector agrícola, pecuário e em actividades lúdicas (caça, pesca, piqueniques, etc.). Lembraremos que, outrora, estiveram muito em voga modelos matemáticos para o estudo da epidemiologia aplicada de várias doenças infecciosas (malária, lepra, schistosomose, etc.). Tais modelos permitem calcular, com base no risco,[29] o número de casos teoricamente esperados de uma dada doença e, assim, eleger prioridades na atribuição de recursos e na adopção de medidas profiláticas no domínio da Saúde Pública. E embora não conheçamos nenhum modelo matemático para a borreliose de Lyme, é, contudo, possível estimar, a partir de certos indicadores epidemiológicos (população exposta, índice de ixodídeos contaminados por espiroquetas, inquéritos sero-epidemiológicos, incidência, etc.)[16] o número de casos teoricamente esperados para uma dada região endémica de borreliose. Ora, o que podemos verificar é que existe uma imensa discrepância entre o elevado número de casos de borreliose de Lyme teoricamente esperados e o relativamente restrito número de casos efectivamente diagnosticados.

Que factores concorrem, pois, para essa tão grande discrepância? Eis o que neste trabalho nos propomos analisar.



/ 2. Epidemiologia clínica

Partamos, então, da situação frequente de indivíduos expostos a *Ixodes* infectados por *Borrelia* spp., o que pode acontecer não só no meio rural mas também em espaços suburbanos e urbanos[30] – a este propósito, recorde-se que até mesmo em parques públicos da cidade de Londres se encontraram *I. ricinus* infectados por borrélias.[31,82]

2.1. Exposição a ixodídeos infectados por borrélias. Duas hipóteses se poderão colocar:

a) o indivíduo, apesar de exposto, não foi picado por ixodídeos

b) o indivíduo exposto foi picado por ixodídeos

É óbvio que a exposição não implica, necessariamente, a picada pelo ixodídeo: como é compreensível, a oportunidade de um ixodídeo se fixar a um indivíduo está dependente, em certa medida (vide infra), das leis do acaso.

Demais, o indivíduo exposto pode não ser picado por carraças:

a) por baixa densidade de ixodídeos infectados

b) porque, deliberada ou casualmente, o indivíduo adoptou medidas de protecção

Com efeito, poderá ocorrer que a densidade de ixodídeos contaminados num dado espaço seja tão baixa que a possibilidade de o indivíduo ser picado é quase nula (obviamente que a densidade de ixodídeos presentes varia com a época do ano e, também, com os diversos nichos ecológicos – o *I. ricinus* é uma carraça prevalecente em especial em zonas húmidas e com coberto vegetal).

2.2. O indivíduo exposto não foi picado porque adoptou medidas de protecção contra os ixodídeos. Essas medidas poderão ser:

a) medidas tradicionais

b) medidas modernas

c) consumo de condimentos que interferem com o odor corporal

É sabido que, entre as várias medidas profiláticas em geral recomendadas, se aconselha o uso de calças e camisas de manga comprida (de preferência de cor branca) e de botas.[32] Ora o que se verifica é que, devido à sua experiência nesta matéria, os indivíduos que habitam no meio rural adoptam, frequentemente, tais medidas, enquanto as populações citadinas as costumam ignorar quando se deslocam ao campo. Compreende-se, assim, que a borreliose

de Lyme seja relativamente frequente em algumas populações suburbanas e mesmo urbanas.[31,33,82]

No que respeita a medidas de protecção mais modernas, podem citar-se os repelentes químicos, mas o facto é que a sua utilização não é cómoda e, por vezes, originam mesmo o aparecimento de reacções alérgicas, o que tem determinado o seu reduzido uso.[32] Por este motivo, manifestamos a nossa pessoal preferência pelo recurso aos ultra-sons, medida de protecção que muitas vezes adoptamos nos nossos estudos de campo,[34] e para a qual temos vindo a chamar a atenção: "(...) *pessoalmente, temos utilizado como repelente os ultra-sons (emitidos com uma intensidade de 40 000 Hz), aparentemente com bons resultados* (...)".[13]

Uma palavra é devida agora ao importante capítulo dos odores corporais e ao seu potencial efeito sobre o comportamento dos hematófagos. Haverá que lembrar que há odores corporais que atraem os hemo-sugadores, como acontece, por exemplo, com as fêmeas dos *Anopheles* em relação às mulheres grávidas; na realidade, as grávidas sofrem mais ataques de paludismo que as não grávidas. Um estudo recente, feito na Gâmbia, mostrou que as mulheres grávidas são vítimas de mais picadas por mosquitos (o dobro das picadas, comparativamente às não grávidas), em especial porque expelem mais anidrido carbónico e porque a temperatura mais elevada do seu abdómen (cerca de mais 0,7º C) determina uma mais forte libertação de odores resultantes da decomposição das bactérias que colonizam a pele.[35]

Inversamente, há odores que repelem os hematófagos, como é o caso do característico cheiro do alho (*Allium sativum*), condimento tão largamente utilizado no sul da Europa. Este é, aliás, um assunto pelo qual nos temos interessado, por via dos nossos estudos de Antropologia na região do Alentejo. Outrora, a ceifa dos cereais na região era manual, e os ceifeiros, que trabalhavam de sol a sol, dormiam frequentemente no campo. Ora é um facto conhecido que os trabalhadores forâneos – os chamados "ratinhos" – faziam muito mais vezes quadros febris (por malária, rickettsioses, arboviroses, etc.) que os nativos alentejanos, situação essa que é descrita, por vezes, na literatura regionalista da época. E quando perguntávamos a antigos trabalhadores rurais alentejanos por que é que eles faziam menos surtos febris que os "ratinhos", respondiam-nos que costumavam dormir com uns dentes de alho debaixo do corpo, "para afugentar as cobras, as carraças e os mosquitos". Que o alho afugenta as cobras, já há cerca de 2000 anos o proclamava Plínio.[36] Quanto ao seu efeito repelente sobre hematófagos vectores de doenças infecciosas, trata-se de um conhecimento das populações mediterrânicas em geral, daí que acreditem que o alho é um eficaz repelente das bruxas e vampiros, isto é, trata-se de um conhecimento empírico do efeito repelente do alho sobre os hemo-sugadores, que foi depois transposto do plano objectivo para o plano subjectivo do imaginário popular, uma vez que as bruxas e vampiros são os equivalentes simbólicos dos hematófagos.

O efeito repelente do alho sobre os ixodídeos foi uma boa hipótese de trabalho que nós, todavia, não conseguimos testar. Mas uma equipa sueca conseguiu-o, utilizando recrutas da marinha, que faziam exercícios em áreas infestadas por ixodídeos: "(...) Allium sativus *was administrated 600 mg twice daily* (...). *Results shows 46 % reduction in tick-bites when eating garlic compared to placebo* (...)".[37]

Assim, talvez não fosse má ideia que os indivíduos que se deslocam ao campo ingerissem cápsulas de alho – não esquecendo, todavia, de as começar a tomar dois ou três dias antes. Quanto às nossa populações rurais, elas já possuem o saudável hábito de consumo regular de alho: "(...) *Sentado na penumbra, um alentejano sem idade entretém-se mais a sua navalha a cortar duas cabeças de alho que rega cuidadosamente com um fio de azeite sobre o pão fresco da manhã. Sinto-lhe o prazer nos olhos enquanto corta meticulosamente o bulbilho* (...)".[38]

Acrescentaremos, finalmente, que acção repelente do alho sobre os hemo-sugadores advém de uma das suas substâncias, a alicina, que, sob o efeito de uma enzima, a alinase, sofre a subsequente transformação em dissulfuretos de alilo. São, pois, esses dissulfuretos que conferem ao alho o seu cheiro tão característico e o seu efeito repelente.

2.3. O indivíduo exposto, apesar de todos os factores antes examinados, foi picado por um ixodídeo. Importará, então, considerar:

a) o tempo de fixação do ixodídeo
b) o modo de extracção do ixodídeo
c) o sexo do ixodídeo adulto

Lembre-se que, à medida que o ixodídeo faz a sua refeição de sangue, ocorre o ingurgitamento do seu abdómen. E quando este está razoavelmente repleto, dá-se então o refluxo de sangue para a corrente sanguínea do hospedeiro, arrastando microrganismos patogénicos presentes no intestino do ixodídeo. Assim, a maior ou menor eficácia de contágio do hospedeiro é função do tempo de fixação do *Ixodes*. Num curioso estudo sobre este assunto, Matuschka *et* Spielman apuraram que:[39]

- se o ixodídeo estiver fixado ao hospedeiro menos de 12 horas, as probabilidades de contágio são praticamente nulas;
- se estiver fixado até 24 horas, as probabilidades de contágio são de 5%;
- se estiver fixado até 2 dias, as probabilidades sobem para 50%;
- e se estiver fixado até 4 dias, as probabilidades de contágio ascendem a praticamente 100%.

Estes dados mostram bem a importância de uma inspecção cuidadosa e precoce sempre que se tenha estado num meio potencialmente infestado por ixodídeos.

Mas também o modo de extracção do *Ixodes* ganha relevância: é um facto conhecido que se o ixodídeo a extrair for agarrado pela sua extremidade posterior, ocorre, então, uma verdadeira "injecção" de sangue do seu intestino, que reflui para o hospedeiro, inoculando-lhe agentes patogénicos. Assim, preferentemente, a carraça deverá ser extraída com uma pinça, aplicada na sua extremidade proximal.[40] Acontece, porém, que a grande maioria dos indivíduos que são infestados por ixodídeos tentam, instintivamente, removê-los logo que se apercebem deles, não utilizando a recomendável pinça.

Ainda um outro facto é também importante para a possibilidade de contágio: recordemos

que cerca de 2/3 dos indivíduos portadores da borreliose de Lyme não se apercebem da picada do ixodídeo: em tais casos, eles são em geral picados por ninfas de *Ixodes*, que são difíceis de identificar. Ora só cerca de 1/3 dos indivíduos é que se apercebem da picada: tal acontece, em geral, com ixodídeos adulto, que são mais fáceis de localizar.

Outrossim, ser picado por um *Ixodes* adulto macho ou fêmea não é a mesma coisa. Sucede que não só as fêmeas são mais activas na procura da sua refeição de sangue, como, também, só elas (mercê de um escudo dorsal curto, comparativamente ao macho) é que ingurgitam: "(...) *male ticks do atach, but ingest small quantities of blood only; they never engorge* (...)".[41] Assim, são as fêmeas apenas que, via de regra, estão implicadas na transmissão da borreliose de Lyme.

2.4. O indivíduo foi picado por um ixodídeo e foi inoculado com borrélias. Duas possibilidades se põem:

a) a infecção foi devida a borrélias não patogénicas

b) a infecção foi devida a borrélias patogénicas

É princípio aceite que as borrélias que nunca foram isoladas a partir do ser humano (obtidas, portanto, só de vectores e reservatórios animais) são consideradas não patogénicas para o homem.

Teoricamente, tratar-se-ia de borrélias que, ao longo da sua evolução filogenética, estariam há mais tempo em contacto com o organismo humano, desenvolvendo assim mecanismos imunogenéticos de adaptação ao hospedeiro. Estão descritas cerca de uma dezena de borrélias supostamente não patogénicas para a espécie humana, de que as mais vulgarmente isoladas são: *B. valaisiana* na Europa; *B. lusitaniae* na Europa e Norte de África; *B. andersoni* nos USA; e *B. japonica* no Japão. A *B. bissettii* sp. nov.[42] é considerada não patogénica nos USA, mas na Europa (Eslovénia) foi levantada a hipótese de ela poder ser patogénica, não existindo, contudo, confirmação convincente sobre este facto.[43,44]

A título meramente especulativo, podemos formular aqui a hipótese de que com as borrélias poderá acontecer, talvez, também o que começa a aceitar-se para as rickettsias, isto é, que a presença no vector de espécies não patogénicas (em geral mais abundantes) poderia obstar ou dificultar o desenvolvimento de espécies patogénicas – "(...) *Nonpathogenic rickettsiae are thought to interfere with the development of more virulent* R. rickettsii *in* Dermacentor *ticks and may be found more often in ticks than are the more virulent species* (...)".[45] Eis aqui uma hipótese de trabalho que seria interessante investigar no que respeita aos *I. ricinus* parasitados por borrélias, tanto mais que se sabe – à semelhança do que se passa com as rickettsias – que a *B. lusitaniae*, considerada não patogénica, é incomparavelmente mais frequente nas carraças portuguesas e do Norte de África do que as borrélias patogénicas.[22,46,84,85,86]

Mas o indivíduo pode, obviamente, vir a desenvolver uma borreliose de Lyme caso seja contaminado com borrélias patogénicas. Trata-se, teoricamente, de borrélias que, no seu processo filogenético de especiação, contactaram mais recentemente com o organismo humano, que não conseguiu desenvolver ainda mecanismos imunogenéticos de protecção. Consideram-se hoje em dia como borrélias patogénicas a *B. burgdorferi sensu stricto*, presente nos USA e na Europa, e as *B. garinii* e *B. afzelii*, isoladas na Europa mas nunca nos USA. Baranton, com base nos seus estudos filogenéticos, levantou a hipótese de a *B. burgdorferi sensu stricto* ter sido introduzida na Europa na sequência da descoberta da América por Cristóvão Colombo.[47]

2.5. O indivíduo foi, efectivamente, infectado por borrélias patogénicas. Então duas hipóteses podem ser postas:

a) o indivíduo possui mecanismos imunogenéticos de protecção

b) o indivíduo possui mecanismos imunogenéticos propiciadores da doença

Sobre este assunto, deveremos começar por considerar o que se passa em algumas outras doenças infecciosas, como por exemplo na malária. Nesta protozoonose – independentemente da imunidade (semi-imunidade) sérica desenvolvida –, há indivíduos que, por serem portadores de determinados genotipos do sistema HLA, quando inoculados com o plasmódio não apresentam o quadro clínico habitual de malária.[48,49] Um outro exemplo é o que se apurou para a infecção pelo vírus da hepatite C, em que 15 a 20% dos infectados têm um quadro clínico auto-limitado.[50,51] Outro tanto se verificou também, recentemente, na infecção pelo HIV: com efeito, certas prostitutas de Nairobi (Kenya), não obstante estarem continuamente expostas àquele vírus, devido ao património imunogenético do seu sistema HLA não desenvolvem quadros de SIDA.[52]

E em relação à possível resistência imunogenética ao desenvolvimento da borreliose de Lyme? Infelizmente, que saibamos, ninguém ainda se debruçou sobre este tão importante aspecto. Todavia, podemos admitir que seja certo que determinados genotipos do sistema HLA conferem resistência ao aparecimento da borreliose de Lyme, uma vez que existem dados epidemiológicos que permitem formular esta hipótese. Por exemplo: num estudo sero-epidemiológico, em colaboração, feito nos quatro pontos cardeais do distrito de Évora, encontrámos 9,7% de indivíduos portadores de anticorpos anti-*B. burgdorferi sensu lato*.[10,16] Ora, tratava-se de indivíduos saudáveis, sem qualquer sintomatologia imputável à borreliose de Lyme. Assim, por certo que – para além de poderem existir infecções por borrélias não patogénicas – haveria aqui também indivíduos detentores de certos genotipos HLA que lhes conferem resistência à infecção borreliana, e cujo estudo importaria efectuar.

Mas, à semelhança do que se passa com outras patologias, também na borreliose existem marcadores imunogenéticos que propiciam a instalação da doença e determinam a sua gravidade. Com efeito, os genotipos HLA-DR2, HLA-DR4 (separados ou simultaneamente), HLA-A2 e HLA-Cw3 foram identificados como estando associados à instalação e expressão mais virulenta da borreliose de Lyme.[53,54] Ou, por outras palavras: não basta ser-se infectado pela *B. burgdorferi sensu lato* (o mesmo acontece, *v. g.*, com o HIV, com o vírus da hepatite C, etc.); é sim também necessária a existência de um terreno imunogenético propício para que a doença se manifeste.

2.6. O indivíduo desenvolve, por fim, uma borreliose de Lyme. Pode, então, acontecer que:
a) o caso clínico não é diagnosticado: trata-se, afinal, de uma problemática de subdiagnóstico
b) o caso clínico é correctamente diagnosticado
A instalação de um quadro clínico manifesto de borreliose de Lyme não é, só por si, suficiente para que o médico efectue o seu diagnóstico – "*só se diagnosticam as patologias em que se pensa*"... Com efeito, é ainda escasso ou mesmo nulo o conhecimento que muitos médicos têm desta zoonose emergente, tanto mais que só a partir de 1982 (identificação por Burgdorfer e colaboradores da espiroqueta responsável pela borreliose de Lyme) é que se passou a conhecer a sua etiologia.[55] Resulta daqui que muitos doentes são observados por manifestações clínicas dermatológicas (eritemas migrans, acrodermatites atróficas crónicas, linfocitomas, etc.),[56,57] ósteo-articulares (sinovites, tendinites, artrites agudas e crónicas, etc.),[58,59] cardiológicas (bloqueios de ramo intermitentes, cardites, talvez certas miocardiopatias hipertróficas, etc.),[60,61,62] neurológicas (meningites linfocitárias, paralisias de nervos cranianos, neuropatias periféricas, mielites, encefalites, vasculites cerebrais, pseudotumores cerebrais, sindromas demenciais, etc.),[63,64,65,66] ou oftalmológicas (conjuntivites, iridociclites, vasculites retinianas, coroidites, nevrites do óptico, pan-oftalmias, queratites, etc.),[67] que podem ser devidas a borreliose de Lyme, mas o médico pode, contudo, não pensar nessa hipótese etiológica, simplesmente por não estar alertado para a possibilidade de ocorrência desta zoonose. Com efeito, a "supersimuladora" que é a borreliose de Lyme pode, pois, passar facilmente despercebida a quem não tenha presente a vastidão possível dos seus quadros clínicos proteiformes.[68] Pessoalmente, podemos referir vários casos clínicos destes: por exemplo, o caso de um jovem que, após uma picada por uma carraça, desenvolveu uma artrite do joelho; foi, então, visto sucessivamente pelo seu clínico geral, por um ortopedista, por um reumatologista e por um fisiatra, sem que nenhum deles tenha suspeitado da possibilidade etiológica de artrite de Lyme, hipótese essa que pudemos formular e confirmar quando o doente recorreu à nossa consulta.

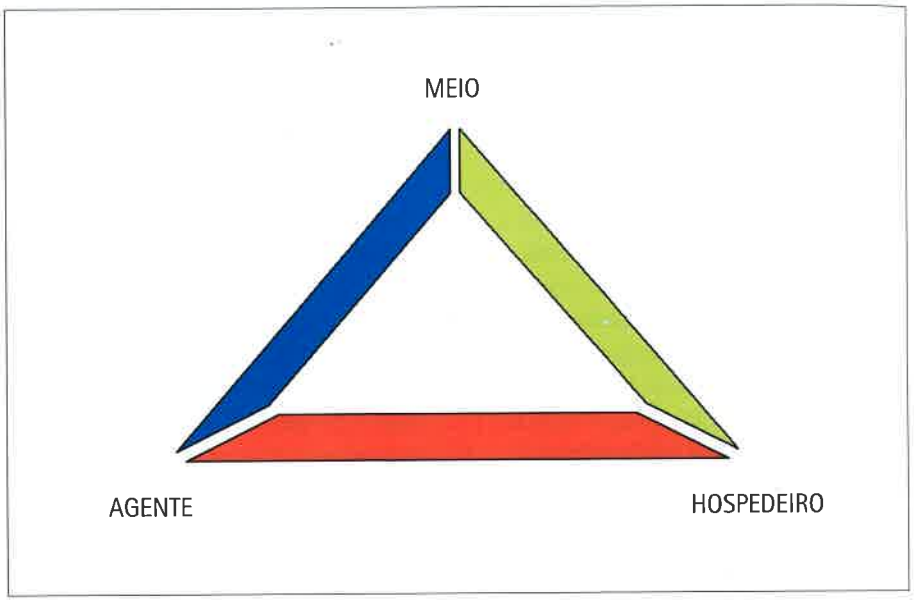


Figura 1: Os três vectores de uma abordagem clínico-epidémiológica integrada.

2.7. Em suma: se nos reportarmos ao que inicialmente afirmámos – que é grande a discrepância entre o número de casos de borreliose de Lyme teoricamente esperados para uma dada região e o número de casos efectivamente diagnosticados –, podemos dizer que, com efeito, são ainda ignoradas muitas das razões que determinam essa discrepância, mas também é certo que várias delas são já conhecidas, como procurámos mostrar neste nosso trabalho.

/ 3. Considerandos finais

Em nossa opinião, dois aspectos merecem ser aqui considerados:
a) O desconhecimento de grande parte dos médicos portugueses sobre as zoonoses emergentes.
A ocorrência de zoonoses emergentes de grande importância clínico-epidemiológica tem vindo a ser assinalada em Portugal, *verbi gratia*, arboviroses,[69,70,71] hantaviroses,[72,73,74,75] eherlichiose e/ou anaplasmose (lembre-se que foi em Portugal que se descreveu o primeiro caso europeu de ehrlichiose humana),[76,77,83] novas rickettsioses,[78,79,80] bartonelose,[81] borreliose de Lyme,[6,16,22] etc. Todavia, quer as estatísticas oficiais quer a literatura médica confirmam que é escasso – e, em muitos casos, mesmo nulo – o conhecimento que os nossos médicos têm sobre tais patologias infecciosas emergentes.
Assim, importaria fazer um esforço – quer a nível da graduação quer a nível da pós-graduação – no sentido de ser colmatada semelhante lacuna, sob pena de poderem vir a ocorrer situações gravosas para a Saúde Pública nacional.
b) Formação académica.
Uma medicina que se pretenda moderna e eficiente, não poderá deixar de considerar os três vectores da tríade meio/agente/hospedeiro (Fig. 1). Ora, em verdade, o meio ambiente (na sua expressão de Ecologia e Epidemiologia Aplicada) está praticamente ausente do currículo dos nossos cursos de Medicina, e o estudo dos agentes infecciosos é, o mais das vezes, limitado (Microbiologia e Infecciologia) ou está até mesmo ausente (Zoonoses Emergentes e Parasitologia). Assim, o ensino actual da Medicina centra-se em especial na vertente

hospedeiro (doente), estando os médicos, com não rara frequência, a serem formados para simples prescritores de fármacos. Estarão, pois, as nossas universidades a transformar os seus licenciados em "*hémiplégiques du savoir*", como (o)usam dizer certos pedagogos franceses? Ora, é óbvio que só um ensino equilibrado dos três vectores assinalados – um ensino multidisciplinar e globalizante, portanto – poderá ditar uma prática médica eficaz e abrangente, devendo, todavia, a abordagem daqueles três vectores ser feita numa perspectiva integrada, por forma a que o acto médico reflicta a sua síntese e adquira uma dimensão holística. Ou, parafraseando Abel Salazar ("*o médico que só sabe Medicina nem Medicina sabe*"), diremos: o médico que só sabe clínica nem clínica sabe.

/ Bibliografia

1. Barbour AG. Spirochetes come in from the cold. *Nature Medicine* 1998; 4: 890-1.
2. Barthold SW. Globalisation of Lyme borreliosis. *Lancet* 1996; 348: 1603-4.
3. Hubálek Z, Halouzka J. Distribution of *Borrelia burgdorferi* sensu lato genomic groups in Europe, a review. *European J Epidem* 1997; 13: 951-7.
4. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1997; 46(23): 531-5.
5. Weber K, Burgdorfer W, eds. *Aspects of Lyme Borreliosis*. Berlin: Springer-Verlag, 1983.
6. David de Morais JA, Filipe AR, Núncio MS. Doença de Lyme em Portugal. Caso clínico. *Rev Portuguesa Doenç Infec* 1989; 12: 261-76.
7. Filipe AR, David de Morais JA, Núncio MS. A doença de Lyme no sul de Portugal. Evidência laboratorial e epidemiológica acerca da presença da *Borrelia burgdorferi*. *Rev Portuguesa Doenç Infec* 1990; 13 (1): 45-50.
8. Girão F, Alexandre JC, Henriques P, Monteiro A, Martins J, Rita H *et al.* Doença de Lyme. A propósito de um caso clínico. *Coimbra Médica* 1990; 11: 323-7.
9. Carvalho J, Oliveira C. Papiledema bilateral numa doente com doença de Lyme. *Rev Soc Portuguesa Oftal* 1991; 17 (2): 79-86.
10. Núncio MS, David de Morais JA, Filipe AR. Pesquisa de anticorpos anti-*Borrelia burgdorferi* numa população do distrito de Évora. *Rev Portuguesa Doenç Infec* 1992; 15 (3): 173-6.
11. David de Morais JA, Leitão AL, Páscoa BG, Filipe AR, Núncio MS. Doença de Lyme. A nossa experiência clínica na região do Alentejo. *Rev Portuguesa Doenç Infec* 1992; 15: 227-45.
12. David de Morais JA. Ineficácia da terapêutica com tetraciclina na fase precoce da doença de Lyme. *Rev Portuguesa Doenç Infec* 1992; 15 (4): 277-84.
13. David de Morais JA. Doença de Lyme. Revisão actualizada. *Rev Portuguesa Doenç Infec* 1994; 17 (3): 129-37.
14. Ramos P, Fernandes C, Moreira J, Ventura A, Riscado M. Doença de Lyme. Forma rara de apresentação. *Medicina Interna* 1994; 1 (3): 161-5.
15. David de Morais JA, Abranches J, Parra J, Filipe AR, Núncio MS, Teixeira da Silva MH, Valadas E. Artrite de Lyme. A propósito dos primeiros casos diagnosticados em Portugal. *Rev Portuguesa Doenç Infec* 1994; 17: 183-95.
16. David de Morais JA, Filipe AR, Núncio MS. Subsídios para o conhecimento clínico-epidemiológico da doença de Lyme no distrito de Évora. *Rev Portuguesa Doenç Infec* 1997; 20 (2): 7-14.
17. David de Morais JA. Doença de Lyme: epidemiologia e clínica. *Saúde em Números (Direcção-Geral de Saúde)* 1997; 12 (1): 5-7.
18. Santos R, Madeira J, Núncio MS, Pereira M, Lobato C, Sá J *et al.* Prevalência da serologia para doença de Lyme em portadores de pacemaker definitivo. *Rev Portuguesa Doenç Infec* 1997; 20 (2): 21-5.
19. David de Morais JA, Henriques R. Paralisia facial periférica aguda: sindroma de Bell *versus* borreliose de Lyme. *Rev Portuguesa Doenç Infec* 1999; 22 (3-4): 193-6.
20. David de Morais JA, Núncio MS, Filipe AR, Dias A, Henriques R. Acidente vascular cerebral isquémico por neuroborreliose de Lyme. *Rev Portuguesa Doenç Infec* 1999; 22 (3-4): 201-8.
21. Collares-Pereira M, Isabel da Franca. Borreliose de Lyme: ocorrência em Portugal. *Trab Soc Portuguesa Dermatol Venerol* 2000; 58 (Supl): 107-116.
22. Núncio-Soares MSCL. *Contribuição para o estudo de borrélias e borreliose de Lyme em Portugal.* Lisboa: Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa (tese doutoral).
23. Baptista S, Vieira ML, Manso R, Domingos S, Santos-Reis M, Sewell H-S *et al.* Contributo para a definição da borreliose de Lyme em Portugal: I. Primeiro isolamento de agentes patogénicos. *Libro de Ponencias y Comunicaciones. Madrid: V Simposium Ibérico Sobre Ixodoidea y Enfermedaes Transmitidas* (Facultad de Veterinaria), 2000: 97.
24. Núncio MS, Péter O, Alves MJ, Bacellar F, Filipe AR. Isolamento e caracterização de borrélias de *Ixodes ricinus* L. em Portugal. *Rev Portuguesa Doenç Infec* 1993; 16: 175-9.
25. Le Fleche A, Postic D, Girardet K, Peter O, Baranton G. Characterization of *Borrelia lusitaniae* sp. nov. by 16S Ribosomal DNA Sequence Analysis. *Intern J Systematic Bact* 1997; 47: 921-5.
26. Weber K, Pfister H-W, Reimers CD. Clinical Overview. In: Weber K, Burgdorfer W, eds. *Aspects of Lyme Borreliosis*. Berlin: Springer-Verlag, 1983.
27. Rahn DW, Malawista SE. Lyme disease: recommendations for diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1991; 114: 472-81.
28. Stiernstedt G. *Tick-borne Borrelia Infection in Sweden*. Stockolm: Carolinska Medico Cirurgiska Instituted, 1985 (tese).
29. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiologia Clínica*. Porto Alegre: Artes Médicas, 1989: 126-44.
30. Williams CL, Strobino B, Lee A, Curran AS, Benach JL *et al.* Lyme disease in childhood: clinical and epidemiologic features of ninety cases. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 10-4.
31. Guy EC, Farquhar RG. *Borrelia burgdorferi* in urban parks. *Lancet* 1991; 338: 253.
32. American Lyme Disease Foundation. Dangers of Lyme disease. *JAMA* 2000; 283: 698.
33. Schantz PM. Parasitic Zoonoses in perspective. *Intern J Parasit* 1991; 21:161-70.
34. David de Morais JA. *A Transumância de Gados Serranos e o Alentejo*. Évora: Câmara Municipal de Évora, 1998.
35. Lindsay S, Ansell J, Selman C, Cox V, Hamilton K, Walraven G. Effect of pregnancy on exposure to malaria mosquitoes. *Lancet* 2000; 355: 1972.
36. Chevalier J, Gheerbrant A. *Dictionnaire des Symboles*. Paris: Robert Laffront/Jupiter, 1982: 16.
37. Stjernberg L, Berglund J. Tick-exposure during conscription in a high endemic area. Munich: *VIII International Conference on Lyme Borreliosis and other Emerging Tick-Borne Diseases*, 1999 (P 345): 92.
38. Pedro Soares. A crença no alho. *Tempo Livre* (INATEL) 2000 (Setembro); (109): 56-7.
39 Matuschka F-R, Spielman A. Risk of infection from and treatment of tick bite. *Lancet* 1993; 342: 529-30.
40. Matuschka F-R, Spielman A. Images in clinical Medicine. *N Eng J Med* 1992; 327: 542.
41. Gern L, Burgdorfer W, Aeschlimann A, Krampitz HE. The Ecology of Lyme Borreliosis in Europe. In: Weber K, Burgdorfer W, eds. *Aspects of Lyme Borreliosis*. Berlin: Springer-Verlag, 1983: 61.
42. Postic D, Ras NM, Lane RS, Hendson M, Baranton G. Expanded diversity among californian *Borrelia* isolates and description of *Borrelia bissettii* sp. nov. (formerly *Borrelia* group DN127). *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3497-3504.
43. Picken RN, Cheng Y, Strle F, Picken MM. Patient isolates of *Borrelia burgdorferi* sensu lato with genotypic and phenotypic similarities to strain 25015. *J Infect Dis* 1996; 174: 1112-5.
44. Picken RN, Strle F, Ruzic-Sabljic E *et al.* Molecular subtyping of *Borrelia burgdorferi* sensu lato isolates from five patients with solitary

lymphocytoma. *J Invest Dermatol* 1997; 108: 92-7.

45. Massung RF, Mauel MJ, Owens JH, Allan N, Courtney JW, Stafford KC *et al.* Genetic variants of *Ehrlichia phagocytophila*, Rhode Island and Connecticut. *Emerging Infectious Diseases* 2002; 8 (5): 467-72.

46. Simona de Michelis, Sewell H-S, Collares-Pereira M, Santos-Reis M, Schouls LM, Benes V *et al.* Genetic diversity of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in ticks from mainland Portugal. *J Clinical Microbiology* 2000; 38: 2128-33.

47. Baranton G. Did Christopher Columbus open the way for *Borrelia burgdorferi* sensu stricto to discover the old world? *Rev Portuguesa Doenç Infec* 1999; 22: 31-5.

48. Hill AVS, Allsopp CEM, Kwiatkowski D *et al.* Common West African HLA antigens are associated with protection from severe malaria. *Nature* 1991; 352: 595-600.

49. Hill AVS, Elvin J, Willis AC *et al.* Molecular analysis of the association of HLA-B53 and resistance to severe malaria. *Nature* 1992; 360: 434-9.

50. Diepolder HM, Scholz S, Pape GR. Influence of alleles on outcome of hepatitis C virus infection. *Lancet* 1999; 354: 2094.

51. Thursz M *et al.*Influence of MHC class II genotype on outcome of infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1999; 354: 2119-24.

52. MacDonald KS, Fowke KR, Kimani J, Dunand VA, Nagelkerke NJD, Ball TB *et al.* Influence of HLA supertypes on susceptibility and resistance to human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis* 2000, 181: 1581-9.

53. Steere AC, Dwyer E, Winchester R. Association of chronic Lyme arthritis with HLA-DR4 and HLA-DR2 allels. *N Eng J Med* 1990; 323: 219-23.

54. Bianchi G, Rovetta G. Differences in Clinical Patterns of Lyme Borreliosis. In: Cevenini R, Sambri V, La Placa M, edit. *Advances in Lyme Borreliosis Research* (Proceedings of the VI International Conference on Lyme Borreliosis). Bologna (Italy): Societá Editrice Esculapio, 1994: 148-51.

55. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, Benach JL, Grunwaldt E, Davis JP. Lyme disease - a tick-borne spirochetosis? *Science* 1982; 216: 1316-19.

56. Asbrink E, Hovmark A, Weber K. Acrodermatitis Chronica Atrophicans. In: Weber K, Burgdorfer W, ed. *Aspects of Lyme Borreliosis*. Berlin: Springer-Verlag, 1993: 193-204.

57. Weber K, Neubert U, Büchner SA. Erythema Migrans and Early Signs and Symptoms. In: Weber K, Burgdorfer W, ed. *Aspects of Lyme Borreliosis*. Berlin: Springer-Verlag, 1993: 105-121.

58. Herzer P. Joint manifestations. In: Weber K, Burgdorfer W, ed. *Aspects of Lyme Borreliosis*. Berlin: Springer-Verlag, 1993: 168-84.

59. Steere AC. Musculoskeletal manifestations of Lyme disease. *Am J Med* 1995; 98 (suppl. 4A): 44S-51S.

60. Stanek G. *Borrelia burdorferi* as an etiologic agent in chronic heart failure. Montreal: *International Lyme Borreliosis Symposium (International Congress for Infectious Diseases)*, 1990.

61. van der Linde MR, Ballmer PE. Lyme Carditis. In: Weber, K; Burgdorfer, W, ed. *Aspects of Lyme Borreliosis*. Berlin: Springer-Verlag, 1993: 131-51.

62. Oksi J, Voipio-Pulkki L-M, Uksila J, Pulkki K, Laippala P, Viljanen MK. *Borrelia burgdorferi* infection in patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1997; 350: 1447-8.

63. Raucher HS, Kaufman DM, Goldfarb J, Jacobson RI, Roseman B, Wolff RR. Pseudotumor cerebri and Lyme disease: a new association. *J Pediatrics* 1985; 107: 931-3.

64. Martin R, Kohlhepp W, Mertens HG. Chronic Central Nervous System Involvement. In: Weber K, Burgdorfer W, ed. *Aspects of Lyme Borreliosis*. Berlin: Springer-Verlag, 1993: 205-18.

65. Haass A, Treib J. Neurologic manifestation and classification of borreliosis. *Infection* 1996; 24: 467-9.

66. David de Morais, Núncio MS, Filipe AR, Dias A, Henriques R. Acidente vascular cerebral isquémico por neuroborreliose de Lyme. *Rev Portuguesa Doenç Infec* 1999; 22 (3-4): 201-8.

67. Schönherr U, Strle F. Ocular Manifestations. In: Weber K, Burgdorfer W, ed. *Aspects of Lyme Borreliosis*. Berlin: Springer-Verlag, 1993: 248-58.

68. Nadelman RB, Wormser GP. Lyme borreliosis. *Lancet* 1998; 352: 557-65.

69. Filipe AR, Rebelo de Andrade H. Arboviruses in the Iberian Peninsula. *Acta Virol* 1990; 34: 582-91.

70. Filipe AR, David de Morais JA. Anticorpos contra Arbovirus e virus de origem muróide (*Hantavirus*) na população do Vimieiro (Alto Alentejo). *Rev Portuguesa Doenç Infec* 1986; 9(2): 31-43.

71. Ehrnst A, Peters CJ, Niklasson B, Svedmyr A, Holmgren B. Neurovirulent Toscana virus (a sandfly fever virus) in swedish man after visit to Portugal. *Lancet* 1985; i: 1212-3.

72. Monteiro J, Mesquita M, Alves MJ, Filipe AR. Febre hemorrágica com sindroma renal. Primeiro caso clinico diagnosticado em Portugal. *Rev Portuguesa Doenç Infec* 1993; 16 (3): 209-14.

73. David de Morais J, Alves MJ, Filipe AR, Pires C. Evidência epidemiológica e clinica da provável presença de *Hantavirus* na região do Alentejo - a propósito de um caso clinico. *Rev Portuguesa Doenç Infec* 1996; 19(3/4): 213-18.

74. David de Morais JA, Páscoa B, Sousa A, Menezes C, Alves MJ, Filipe AR. Infecção por *Hantavirus*, com quadro clínico de falência multi-órgãos. *Rev Portuguesa Doenç Infec* 1998; 21: 120-25.

75. Alves, MJF. *Contribuição para o Estudo dos Hantavirus em Portugal*. Lisboa: Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa (tese doutoral).

76. David de Morais JA, Dawson JE, Greene C, Filipe AR, Galhardas LC, Bacellar F. First European case of Ehrlichiosis. *Lancet* 1991; 338: 633-4.

77. David de Morais JA, Dawson JE, Greene C, Filipe AR, Galhardas LC, Bacelar F. Ehrlichiose humana. Primeiro caso diagnosticado na Europa (Portugal). *Rev Portuguesa Doenç Infec* 1992; 15(1): 59-63.

78. David de Morais JA, Bacellar F, Franca S, Filipe A, Azevedo F. Isolamento e caracterização de *Rickettsia conorii* num caso clínico fulminante, sem escara de inoculação nem exantema. *Rev Portuguesa Doenç Infec* 1996; 19(1/2): 110-6.

79. Figueira, FCB. *Rickettsias Isoladas em Portugal. Contribuição para a Identificação e Classificação de Estirpes*. Évora Universidade de Évora (tese doutoral).

80. Poças J, Bacellar F, Filipe A. Clínica e diagnóstico laboratorial da febre escaro-nodular. *Medicina Interna* 2002; 9 (1): 52-6.

81. David de Morais JA, Bacellar F, Filipe AR. Doença da arranhadura do gato com compromisso ósseo em indivíduo imuno-competente: uma forma rara de evolução. *Rev Portuguesa Doenç Infec* 1997; 20(2):48-53.

82. Rees DHE, Axford JS. Evidence for Lyme Disease in Urban Park Workers: a Potential New Health Hazard for City Inhabitants. In: Axford JS, Rees DHE, ed. *Lyme Borreliosis*. New York: Plenum Press, 1994: 61-8.

83. Santos AS, Santos-Silva MM, Almeida VC, Bacellar F, Dumler JS. Detection of *Anaplasma phagocytophilum* DNA in *Ixodes* ticks (Acari: *Ixodidae*) from Madeira Island and Setúbal District, Mainland Portugal. *Emerging Infectious Diseases* 2000: 10: 1643-8.

84. Zhioua E, Bouattour A, Hu CM, Gharbi M, Aeschliman A, Ginsberg HS *et al.* Infection of Ixodes ricinus (Acari: Ixodidae) by Borrelia burgdorferi sensu lato in North Africa. *J Med Entomol* 1999; 36 (2): 216-8.

85. Younsi H, Postic D, Baranton G, Bouattour A. High prevalence of Borrelia lusitaniae in Ixodes ticks in Tunisia. *Eur J Epidemiol* 2001; 17 (1): 53-6.

86. Sarih M, Jouda F, Gern L, Postic D. First isolation of Borrelia burgdorferi sensu lato from Ixodes ricinus ticks in Marocco. *Vector Borne Zoonotic Dis* 2003 Fall; 3 (3): 133-9.

87. 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; 293 (Suppl. 37): 109-16.