

DOENÇA DE LYME EM CANINOS: REVISÃO DE LITERATURA

LYME DISEASE IN CANINES: LITERATURE REVIEW

Lígia Raposo Bernardes¹

RESUMO: A doença de Lyme é uma doença zoonótica, de distribuição mundial, causada por uma bactéria espiroqueta do gênero *Borrelia burgdorferi* sensu lato. É transmitida por carrapatos Ixodídeos durante seu repasto sanguíneo. Acomete diferentes espécies de animais silvestres, domésticos e também o homem, manifestando-se de forma multissistêmica. Os mamíferos domésticos, apesar de em sua maioria serem assintomáticos, podem apresentar manifestações clínicas com quadros inespecíficos, como alterações articulares, letargia, anorexia, linfadenopatia e ainda alterações renais, cardíacas e neurológicas. Os cães são considerados como sentinelas da doença em humanos. O diagnóstico deve basear-se na sintomatologia clínica bem como em critérios epidemiológicos, e ser devidamente sustentado por testes sorológicos. O tratamento principal consiste na administração de antibioterapia, em especial as tetraciclina, e anti-inflamatórios. Considera-se de suma importância a realização de profilaxia da borreliose através do controle de artrópodes vetores da bactéria.

Palavras-chave: Borrelia. Canino. Carrapato. Zoonose.

ABSTRACT: Lyme disease is a zoonotic disease, with worldwide distribution, caused by a spirochete bacterium of the genus *Borrelia burgdorferi* sensu lato. It is transmitted by Ixodidae ticks during their blood meal. It affects different species of wild and domestic animals and also man, manifesting itself in a multisystemic way. Domestic mammals, despite being mostly asymptomatic, may present clinical manifestations with non-specific conditions, such as joint changes, lethargy, anorexia, lymphadenopathy and even renal, cardiac and neurological changes. Dogs are considered to be sentinels of the disease in humans. The diagnosis must be based on clinical symptoms as well as epidemiological criteria, and be duly supported by serological tests. The main treatment consists of the administration of antibiotics, especially tetracyclines, and anti-inflammatory drugs. It is considered extremely important to perform borreliosis prophylaxis through the control of arthropod vectors of the bacterium.

Keywords: Borreliosis. Canine. Tick. Zoonosis.

¹ Médica Veterinária. E-mail: ligia_fox@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A doença Lyme, também conhecida como Borreliose de Lyme ou Síndrome Baggio-Yoshinari (SBY), é uma enfermidade infecciosa multissistêmica, considerada como uma zoonose cosmopolita (Alves, 2004), causada por bactérias espiroquetas, com características de Gram negativa, com algumas modificações em sua membrana, que pertencem ao complexo Bbsl (Kassab et al., 2020). Disseminada por carrapatos, habitualmente do gênero *Ixodes spp.* (Alexandre, 2006) e transmitidas aos hospedeiros reservatórios vertebrados através da picada durante o repasto (Kassab et al., 2020).

Outro modo de transmissão possível, porém menos recorrente é a transmissão vertical em cadelas (SEIXAS et al., 2011). No aspecto de ciclo biológico, estas espécies são de evolução trifásica, ou seja, possuem ciclo de três hospedeiros, bem como exofílica e parasitam uma grande variedade de hospedeiros (Alexandre, 2006; Silva, 2006), sendo o veado e o rato seus principais reservatórios (Madureira, 2007; Patrício, 2017). Entretanto, as aves desempenham um papel bastante significativo na transmissão da borreliose, dado que são um veículo passivo de ninfas e larvas infectadas, e algumas possuem hábitos migratórios, podendo transmitir a bactéria a carrapatos de outros locais (Movila et al., 2012). Essa patologia possui uma distribuição mundial e as zonas consideradas endêmicas são os continentes norte americano e europeu (Lopes, 2017; Sloss et al., 1999), onde 10 de cada 1000 pessoas contraem esta infecção por ano (Lantos, 2011). Entretanto, no Brasil, a doença de Lyme foi diagnosticada em animais (Fonseca et al., 1996; O'Dwyer) e em humanos (Lima, 2021; Yoshinari et al., 1997). Em cães, a borreliose é geralmente assintomática, contudo podem ser observados sinais clínicos inespecíficos, principalmente envolvendo o sistema músculo-esquelético, com quadro de artrite progressiva (Levy & Dreesen, 1992; O'Dwier et al., 2004). Apesar do diagnóstico clínico ser difícil por conta das infecções subclínicas muitas vezes presentes com sinais inespecíficos, o diagnóstico definitivo se dá principalmente por meio de testes sorológicos, associado a sinais clínicos e a fatores epidemiológicos, uma vez que encontrar as bactérias em líquidos orgânicos e secreções é bastante incomum (Pachner et al., 1989). O tratamento é feito através da antibioticoterapia, sendo a doxiciclina o de escolha (Gonzales, 1992).

HISTÓRICO

A doença de Lyme foi descoberta em 1975 por Allen C. Steere, enquanto investigava, na comunidade de Old Lyme, em Connecticut, nos Estados Unidos, um surto de casos de enfermidades que sugeriam Artrite Idiopática Juvenil, e posteriormente davam origem à lesões na pele, denominadas eritema migratório (Yoshinari et al., 2010). Embora já houvesse conhecimento quanto ao quadro clínico e terapêutico da patologia, seu agente etiológico manteve-se incógnito até o ano de 1982, quando Burgdorfer e Col. detectaram a presença de espiroquetas no intestino de carrapatos da espécie *Ixodes dammini*, as quais foram denominadas *Borrelia burgdorferi* Sensu Lato (Santos, 2010). No entanto, na Europa alguns pesquisadores já tinham conhecimento acerca da doença desde as primícias do século XX, (Yoshinari et al., 2010). Já em canídeos, o primeiro relato de caso foi descrito por Lissman et al. (1984), em um cão da raça doberman de aproximadamente três anos de idade, que apresentou sinais clínicos de artrite severa, febre (40,2°C) e claudicação, sendo então realizado um exame à fresco no microscópio de campo escuro, cultura do líquido sinovial e do sangue do paciente, identificando assim presença de espiroquetas. A partir de 1980, casos de Doença de Lyme começaram a ser relatados no Brasil, principalmente nos estados de Mato Grosso do Sul, Rio de Janeiro, Amazonas e São Paulo (Ataliba et al., 2007; Santos, 2010). Utilizou-se de provas sorológicas como ELISA e Western blot, onde se fez uso de antígenos de *B. burgdorferi* sensu stricto para o diagnóstico dos casos. Entretanto, em razão da existência de reações cruzadas da sorologia entre as diferentes espécies de *Borrelia* não foi possível comprovar que os casos da doença em humanos no Brasil era proveniente do agente que pertencia ao complexo *B. burgdorferi* sensu lato (Kassab et al., 2020), uma vez que os testes realizados para sorologia tinham padrões de reação diferentes das demais observadas nas regiões endêmicas da doença (Ataliba et al., 2007; Madureira et al., 2007).

Em decorrência ao não isolamento ou identificação do agente nos seres humanos enfermos ou em animais silvestres, e da diferença quanto à frequência de episódios e eventos autoimunes, pesquisadores denominaram de “doença de Lyme-símile” (DLS), para designar a enfermidade de etiologia não esclarecida, que havia sido diagnosticada no Brasil (Basile et al., 2017; Costa et al., 2001; Santos et al., 2010).

As bactérias possuem um ciclo zoonótico que envolve mais frequentemente, os carrapatos do gênero *Ixodes*, entretanto, podendo ser encontrada nos gêneros *Dermacentor* sp., *Amblyomma* sp. e *Rhipicephalus* sp., responsáveis por parasitar animais silvestres, domésticos e humanos (Yoshinari et al., 2010; Da Silva et al., 2020).

AGENTE ETIOLÓGICO, RESERVATÓRIOS E VETORES

As espécies de borrelíias geralmente ligadas às infecções em humanos e cães são eubactérias, Gram-negativas e microaerófilas, do complexo *B.burgdorferi* (Rúbio, 2017). Pertencentes à ordem Spirochetales, e à família Spirochaetaceae, porém se diferenciam das outras bactérias desta família por possuírem menor número de flagelos e menor número de espirais, serem flexíveis e deformáveis durante o movimento (Barbour & Hayes 1985; Rodrigues, 2009), do gênero *Borrelia* (Carvalho, 2014; Wilske et al., 1988). Tais bactérias apresentam formato helicoidal com 3 a 10 espirais, medindo entre de 0,2 a 0,5 mm x 3 a 30 mm. Dispõe de um protoplasma cilíndrico envolvido por uma membrana celular, que é coberta por um material lipoproteico e de onde surgem 7 a 11 endoflagelos (Fraser et al, 1997) periplasmáticos bipolares imunogênicos inseridos na membrana externa que se cruzam na região central da célula, permitindo a movimentação em soluções viscosas como nos tecidos do vetor e do hospedeiro (. Externamente, têm outra membrana contendo diversas proteínas de superfície, e não possui túbulos citoplasmáticos (Quinn et al., 2011). Ademais, dentro de uma única espécie pode ocorrer pleomorfismo, onde características presentes em algumas bactérias, conseguem modificar suas formas quando são expostas à certas condições (Bennet, 2006; Fonseca et al., 2005).

São vetoriadas por carrapatos do gênero *Ixodes*, especialmente o *Ixodes ricinus* no hemisfério norte e *Ixodes Ioricatus* no Brasil, contudo as infecções em animais domésticos e nos seres humanos em território nacional parecem ter uma maior ligação com o *Amblyomma cajennenses* (Miziara et al., 2018; Parry, 2016; Yoshinari et al., 2010).

Tanto carrapatos quanto ninfas (em menor extensão), são responsáveis pela transmissão, uma vez que adquirem a bactéria durante a alimentação em qualquer um dos estágios intermediários, com a persistência da bactéria até a evolução ao próximo estágio do artrópode, a chamada transmissão transestadial (Seixas et al., 2011). Em

raros casos, ou experimentalmente, são transmitidas por tabanídeos, culicídeos e sifonápteros (Corradi, 2006; Soares et al., 2000). Os carrapatos se infectam durante o repasto sanguíneo em animais portadores da bactéria, e devem se alimentar por mais de 12 horas para transmitir a *B. burgdorferi* (Santos et al., 2010; Shaw & Ihle, 1999). A transmissão das borrelíias pelos carrapatos da família ixodidae ocorre através de fluidos salivares inoculados durante a picada, e em menor frequência, de forma transovariana (Gustafson et al., 1993; Randolph et al., 1996), sendo seus principais reservatórios os cervos e roedores. Entretanto, mamíferos selvagens e domésticos são importantes reservatórios de *Borrelia burgdorferi*, estando os cães e equinos dentre os domésticos mais afetados, podendo nestes serem isoladas espiroquetas de animais clinicamente saudáveis (Gustafson et al., 1993; Parry, 2016; Pereira et al., 2017).

O ciclo evolutivo do carrapato é transestadial e compreende 4 estágios: Ovos, larvas, um estágio ninfal e adultos (Hoogstraal, 1985). As fêmeas do carrapato sugam grande volume de sangue de uma vez, para produzirem milhares de ovos postos em uma única oviposição, levando ela à morte em seguida. A partir da eclosão dos ovos, cada estágio necessita de um único hospedeiro para o repasto sanguíneo. As fases imaturas permanecem de 2 a 4 dias realizando a alimentação em pequenos mamíferos, principalmente roedores ou eventualmente em aves, enquanto ingurgitam – o que garante a ingestão de uma quantidade suficiente de bactérias para ocasionar a posterior infecção (Brito et al., 2006). Após esse período as ninfas caem ao solo abandonando o hospedeiro, e desenvolvendo-se em tempo variável de acordo com a espécie e sazonalidade, para o estágio posterior, adquirindo um novo hospedeiro de médio e grande porte, e infectando-o durante o novo ciclo alimentar (Oliver, 1989; Seixas et al., 2011). Um aspecto bastante relevante é o fato do vetor possuir substâncias anticoagulantes e analgésicas em suas secreções salivares a par de outros componentes químicos com propriedades anti-inflamatórias e imunossupressoras, que suprimem em parte a ação do sistema imune do hospedeiro evitando a morte das bactérias durante a transmissão (Kuthejlová et al., 2001; Marta, 2009). Embora seja classificada como uma zoonose, tanto humanos como gatos e cães são hospedeiros acidentais do ciclo silvestre da borrelia. Os mamíferos domésticos, por não eliminarem a bactéria em

grandes quantidades e por um período bastante reduzido, considera-se que não sejam fontes de infecção ao homem. (Kassab et al., 2020).

PATOGENIA E SINAIS CLÍNICOS

A infecção pela *B. burgdorferi* se inicia cerca de 48h após o início do parasitismo e, durante esse tempo acontece uma multiplicação das bactérias no interior do carrapato com posterior migração para as glândulas salivares do mesmo (Kassab et al., 2020; Parry, 2016).

Os processos que acontecem no interior dos vetores previamente à infecção em mamíferos, são propiciados pela expressão de uma série de proteínas de superfície externas denominadas Osp (Outer surface proteins), que são lipoproteínas de extrema importância para as funções vitais da bactéria (Fraser et al., 1997; Patrício, 2017). As Osp, possuem extensa alterabilidade dentro do complexo de *B. burgdorferi* s.l., modificando sua expressão antigênica de superfície para se adaptarem aos vários ambientes durante o ciclo enzoótico. Elas são responsáveis pela ativação de várias células dos hospedeiros durante a evasão da bactéria ao sistema imunitário dos mesmos (Casjens et al., 2000; Jamal, 2017). As principais proteínas expressas são a OspA que é codificada pelo gene *ospA* quando esta se expressa durante a colonização da bactéria no intestino médio do vetor, e está associada a adesão da bactéria em células-alvo. Sua expressão reduz quando o vetor realiza a refeição sanguínea no hospedeiro. Esta alimentação induz a segunda proteína, a OspC, que está associada às primeiras fases de infecção, facilitando a migração das bactérias do intestino para as glândulas salivares, e sendo reduzida a sua presença quando há necessidade da bactéria permanecer no hospedeiro (Kassab et al., 2020; Jamal, 2017). Uma outra proteína envolvida neste processo é a Osp17, que se associa à matriz extracelular do hospedeiro propiciando a migração das bactérias para os tecidos, tendo como alvo principal as articulações e/ou tecido cutâneo (Jamal, 2017). Segundo Nuncio (2014), a alta variabilidade genética destas espiroquetas permitem mudanças estruturais nestas proteínas contribuindo para a adaptação ao mamífero hospedeiro, bem como penetração em diversas estruturas orgânicas e evasão do sistema imune.

Assim que adentram no tecido afetado, as espiroquetas se multiplicam no local provocando o surgimento do eritema migratório, sinal clínico que normalmente está presente em humanos e pode ser recidivante (Fonseca, 2005). A bactéria passa por um período de incubação que dura de uma a cinco semanas e em seguida ocorre a disseminação hematológica ou linfática (Kassab et al., 2020) .

O aumento da interação entre hospedeiros mamíferos e pessoas, aumenta o risco de propagação de doenças zoonóticas proporcionalmente (Gettings et al., 2019). A maioria dos animais não desenvolve a doença clínica, ou seja, são assintomáticos, e por esse motivo, essa enfermidade é pouco diagnosticada e pouco controlada. Atualmente cães podem atuar como sentinelas epidemiológicos, albergando a espiroqueta, comportando-se como reservatório no ambiente domiciliar, favorecendo o carrapato a veicular o patógeno para humanos e outros animais (Joppert et al., 2001; Salgado, 2006). Em cães de experimentação, o período de incubação foi de 2 a 5 meses (Bowman, 2010). Embora as manifestações dessa enfermidade na espécie canina seja geralmente assintomática, alguns animais infectados podem apresentar sinais clínicos relacionados a síndrome musculoesquelético, que acaba comprometendo diversas articulações, principalmente na região do tarso e do carpo, com quadro de poliartrite progressiva, microlesões de membranas e cápsulas articulares, febre, letargia, inapetência dor articular, podendo apresentar claudicação (geralmente inicia no membro mais próximo à picada), dificuldade de apoiar o membro no solo e eritema no local da picada do carrapato (Lissman et al., 1984; Marconi et al., 2020). Existem relatos de vômitos, dor abdominal e aborto, porém não são muito comuns (Azuma et al., 1994; Dziezyc, 2000; Gonçalves, 2012). Há evidência de distúrbio cardíaco, que causa miocardite. com redução da contratilidade miocárdica, arritmias ventriculares, insuficiência cardíaca congestiva e síncope. Sintomas oculares como uveítes e neurológicos. Quando não realizado o tratamento, pode ocorrer disseminação para o fígado, causando principalmente hepatite, e para as meninges gerando encefalite, alterações comportamentais e convulsões. Também podem ser observados lifoadenopatia e anorexia. Na forma cutânea é possível visualizar urticária, dermatite úmida e eritema (Nelson & Couto, 2015; Chang et al., 2001; Quinn, 2011). Há relatos de graves alterações renais causadas pela deposição de imunocomplexos no rins, a

síndrome renal, também conhecida como “Nefrite de Lyme” esteja presente entre 5 - 10% dos cães, enquanto nos humanos, essa manifestação é rara (Borys et al., 2019).

DIAGNÓSTICO

É de extrema importância considerar os dados epidemiológicos para o diagnóstico da doença de Lyme. Deve ser feito minucioso exame clínico com pesquisa do histórico e ambiente em que o paciente vive. O diagnóstico definitivo é baseado em exames laboratoriais, dentre eles a microscopia, cultura e isolamento bacteriano, histopatologia (Kassab et al., 2020). Nenhuma alteração específica tanto hematológica como bioquímica foi associada com a doença de Lyme. Entretanto, cães com localização renal da infecção podem apresentar azotemia, proteinúria com hematúria, piúria e cilindros tubulares variáveis. No líquido sinovial são observados achados típicos de poliartrite supurativa, e raramente são encontradas espiroquetas em líquido sinovial.

A imunohistoquímica é pouco utilizada devido à necessidade de um fragmento tecidual, entretanto apresenta excelentes resultados pois permite a visualização da borrelia com caracterização microscópica da lesão, revela marcações antigênicas de patógenos nos tecidos. Já a reação de imunofluorescência indireta (RIFI), é um método de ensaio subjetivo sendo mais utilizado para triagem de reagentes. Apesar da reação em cadeia pela polimerase (PCR), ser considerada a melhor técnica para o diagnóstico de borrelia, por permitir à amplificação do DNA do agente patológico, sendo empregada em fluídos e tecidos humanos e de animais, além de fragmentos de carrapato, ele é de difícil acesso pelo seu elevado custo e fica prejudicado pelo número reduzido de espiroquetas em amostras (Alves et al., 2004; Kassab et al., 2020; Rubio & Seixas 2017). O teste sorológico é o suporte principal para o diagnóstico da doença, sendo o ensaio imunoenzimático indireto (ELISA) tem sido o método mais utilizado na rotina. O Western blot é considerado o padrão ouro, indica infecção ou exposição caso a presença de 3 a 6 bandas sejam identificadas, evidenciando a produção de anticorpos contra diversas proteínas específicas, caracterizando uma infecção natural e não causada pela vacinação (Da Paz et al., 2021). Na doença de Lyme salienta-se a baixa espiroquetemia em caninos e equinos, podendo ser insuficiente a

amostra sanguínea para detecção microscópica e dificultar o cultivo, todavia, o material pode ser suficiente para o preparo de tecidos após a coloração (Ettinger & Feldman, 2004). Por ser uma enfermidade com sinais bastante inespecíficos, pode ser confundida com diversas doenças. Faz-se, necessário portanto, uma exclusão de doenças como as artrites inflamatórias de caráter não erosivo, que apresentam sintomas semelhantes no aparelho articular, o lúpus eritematoso, caracterizado por dores nas articulações, febre e manchas na pele, a hemartrose, que também acomete as articulações e ganha evidência pela presença de sangue no espaço articular, além da artrite do Akita, a febre do Sharpei e doenças infecciosas, como, a Febre Maculosa das Montanhas Rochosas que pode causar manifestação de febre, cefaleia e lesões cutâneas (Tilley & Smith, 2008). Considera-se também no diagnóstico diferencial doenças causadas por outras espiroquetas e àquelas transmitidas por vetores hematófagos como erliquiose, babesiose, anaplasnose e leishmaniose (Ferreira, 2016).

TRATAMENTO

É necessária uma conduta terapêutica de suporte, individualizada, de acordo com as manifestações clínicas e laboratoriais apresentadas. Por ser uma infecção causada por bactérias, o tratamento base é realizado fazendo o uso de antibióticos, existindo uma gama considerável quanto aos fármacos utilizados. A doxiciclina ou a minociclina são consideradas fármacos de eleição, principalmente em função de sua característica lipoproteica, possibilitando desse modo grande penetração nos tecidos, no entanto, possui efeitos adversos especialmente para cães jovens, causando tingimento dos dentes, assim como outras tetraciclina (A terapêutica se dá através de antibióticos; as tetraciclina são eficientes, porém restritas a animais adultos.

Penicilina, ampicilina e amoxicilina são efetivas por possuírem melhor absorção, mas a doxiciclina é a mais indicada devido à sua característica lipoprotéica, que confere maior penetração no tecido (Alvim, 2004; Tilley & Smith, 2008). Existe ainda, a minociclina indicada para ser administrada antes do fornecimento de ingesta, pois possui melhor absorção sem ingestão de alimentos. Além disso, fármacos como a azitromicina, ampicilina, penicilina G, ceftriaxona, amoxicilina, eritromicina, cefotaxima e cloranfenicol têm sido utilizadas no tratamento de caninos e até mesmo

de humanos (Kassab et al., 2020). Para antibioticoterapia, o cloridrato de doxiciclina ou a minociclina, é administrado na dose de 10 mg/kg, por via oral ou intravenosa, com intervalos de 12 ou 24 horas durante 30 a 42 dias. A azitromicina deve ser feita em dose igual a 25 mg/kg, por via oral, a cada 24 horas por período de 10 a 20 dias. O uso da ceftriaxona para esta doença é feito com 25 mg/kg, podendo ser administrada por via intravenosa (IV) ou subcutânea (SC), a cada 24 horas com duração de 14 a 30 dias. Pode-se optar também pelo uso da amoxicilina, que é indicada em dose de 20 mg/kg, por via oral, com intervalos de 8 horas entre as administrações durante 10 a 20 dias (Littman et al., 2018; Santos, 2010). Nas manifestações oftalmológicas, neurológicas, cardíacas ou até mesmo artríticas, pode-se utilizar a via endovenosa para a administração de penicilina G ou ceftriaxona, tetraciclina e doxiciclina.

Os glicocorticoides são utilizados para obter melhoras nos casos de poliartrite, por serem de origem imunomediada (Kassab et al., 2020). Entretanto nos quadros onde há artrite é recomendado o uso de anti-inflamatórios não esteroidais, para amenizar a dor e inflamação na região, podendo ser associado ao uso de analgésicos como a gabapentina para dores neuropáticas. Recomenda-se realizar um acompanhamento através de avaliação sorológica em intervalos de 30 dias, durante pelo menos seis meses, em animais já tratados e que apresentam cura clínica, devido à possibilidade de recidivas (Da paz et al., 2021). Com relação ao controle e profilaxia, a melhor maneira de se proteger e proteger os animais é fazendo o controle de ectoparasitas e evitar regiões de risco. O uso de ectoparasiticidas pode ser eficaz tanto em humanos quanto em animais. Para os cães, já estão disponíveis em alguns países como os Estados Unidos, as vacinas de subunidades (OspA) de proteínas recombinantes ou com bacterinas da parede bacteriana. Ela é aplicada em animais jovens, em duas doses, com intervalos entre 3 a 4 semanas, depois é feita a dose de reforço semestralmente ou anualmente, e combinada com métodos de controle de ectoparasitos (Stillman et al., 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Borreliose é uma doença infecciosa, não contagiosa, de caráter zoonótico, que se torna cada vez mais uma preocupação para a saúde pública. Uma vez que possui

uma vasta gama de reservatórios naturais, e a proximidade dos relacionamentos entre homens e animais se torna cada vez mais estreita, esses vetores atingem os ambientes urbanos com facilidade, fazendo com que humanos e animais domésticos se envolvam acidentalmente em seu ciclo biológico. Sendo de suma importância o estudo de métodos de controle dos vetores para evitar a disseminação da mesma. Ainda pouco diagnosticada em animais domésticos no Brasil, acredita-se que isso se deva ao fato deles serem em sua maioria assintomáticos, e por não ser considerada uma região endêmica. Entretanto é de extrema importância o diagnóstico correto para instituir a terapia adequada e instruir os tutores a fim de minimizar os riscos à saúde humana.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AIELLO, S. & MAYS A. Sistema Urinário. In: **Manual Merck de Veterinária**. 8. ed. São Paulo: Roca, 2001.

ALVIM, Nivaldo César. 2004. DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO, AGENTES E VETORES DA BORRELIOSE.

ATALIBA, Alexandre C. et al. Isolation and molecular characterization of a Brazilian strain of *Borrelia anserina*, the agent of fowl spirochaetosis. **Research in veterinary science**, v. 83, n. 2, p. 145-149, 2007.

GARRIDO PM, Borges-Costa J. Doença de Lyme: **Epidemiologia e Manifestações Clínicas Cutâneas**. J Port Soc Dermatology Venereol. 2018;76(2):169-76.

GETTINGS, J. R., Lopez, J. E., Krishnavajhala, A., Armstrong, B. A., Thompson, A. T., & Yabsley, M. J. (2019). **Antibodies to *Borrelia turicatae* in experimentally infected dogs cross-react with *Borrelia burgdorferi* serologic assays**. *Journal of Clinical Microbiology*, 57(9), e00628-19. <https://doi.org/10.1128/JCM.00628-19>.

BASILE, Roberta Carvalho et al. Brazilian borreliosis with special emphasis on humans and horses. **brasilian journal of microbiology**, v. 48, p. 167-172, 2017.

BARBOUR, Alan G.; HAYES, Stanley F. Biology of *Borrelia* species. **Microbiological reviews**, v. 50, n. 4, p. 381-400, 1986.

BORYS, Moria A. et al. Differences in clinicopathologic variables between *Borrelia* C6 antigen seroreactive and *Borrelia* C6 seronegative glomerulopathy in dogs. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 33, n. 5, p. 2096-2104, 2019.

BRITO, L. G., da SILVA NETO, F. G., Oliveira, M. D. S., & Barbieri, F. D. S. (2006). **Bio-ecologia, importância medicoveterinária e controle de carrapatos, com ênfase no**

carrapato dos bovinos, Rhipicephalus (Boophilus) microplus. *Embrapa Rondônia- Documentos (INFOTECA-E).*

ALEXANDRE, Nuno. **Estudo clínico e epidemiológico da febre botonosa, ehrlichiose canina e borreliose de Lyme numa população de canídeos domésticos do Algarve.** 2006. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Medicina Veterinária-Universidade Técnica de Lisboa.

DE CARVALHO, Isabel Lopes; NÚNCIO, Maria Sofia. **FEBRE RECORRENTE ENDÊMICA OU ASSOCIADA A CARRAÇAS. DOENÇAS ASSOCIADAS A ARTRÓPODES VETORES E ROEDORES,** p. 95, 2014.

CHANDLER, A.E; THOMPSON,J.D. & SUTTON,B.J. In: **Medicina terapêutica de caninos.** Editora Manole ltda 1989. Cap.17 p.523.

CHANG, Y. F., Novosel, V., Chang, C. F., Summers, B. A., Ma, D. P., Chiang, Y. W., ... & Lein, D. H. (2001). **Experimental induction of chronic borreliosis in adult dogs exposed to Borrelia burgdorferi-infected ticks and treated with dexamethasone.** *American journal of veterinary research*, 62(7), 1104-1112.

CORRADI, D. A.; CARVALHO, V. M.; COUTINHO, S. D. Anticorpos para *Borrelia burgdorferi* em indivíduos que trabalham com animais silvestres. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 58, n. 5, p. 966-968, 2006.

CORRÊA,M.W.; CORRÊA, M.C. **Enfermidades infecciosas dos mamíferos domésticos-** 2º ed.1992 Cap. 1 p. 5, Cap.2 p. 13.

COSTA, Izaias Pereira da; BONOLDI, Virginia Lucia Nazario; YOSHINARI, Natalino Hajime. **Perfil clínico e laboratorial da Doença de Lyme-símile no Estado de Mato Grosso do Sul: análise de 16 pacientes.** *Rev. bras. reumatol*, p. 142-150, 2001.

DAGNONE, A.S, COSTA, T.M.-**Doenças infecciosas na rotina de cães e gatos no Brasil.** Edição 1. Editora Medvet. Curitiba 2018 PMID:14637030. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vetpar.2018>.

DZIEZYC, Joan. Canine systemic bacterial infections. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 30, n. 5, p. 1103-1117, 2000.

ETTINGER, Stephen J.; FELDMAN, Edward C.; COTE, Etienne. **Tratado de Medicina Interna Veterinária.** Cap. 8i. Pag.417. Guanabara Koogan, 2004.

FERREIRA K. C.; MorenoE.; VieiraJ. F.; CarvalhoF. F. Suspeita de borreliose em cão em São Paulo/SP, Brasil. Relato de caso. **Revista de Educação Continuada em Medicina Veterinária e Zootecnia do CRMV-SP**, v. 14, n. 3, p. 56-56, 21 dez. 2016.

FRASER, C. M., Casjens, S., Huang, W. M., Sutton, G. G., Clayton, R., Lathigra, R., ... & Venter, J. C. (1997). **Genomic sequence of a Lyme disease spirochaete, Borrelia burgdorferi.** *Nature*, 390(6660), 580-586.

FONSECA, Adivaldo Henrique da et al. Borreliose de Lyme simile: uma doença emergente e relevante para a dermatologia no Brasil. **Anais brasileiros de dermatologia**, v. 80, n. 2, p. 171-178, 2005.

TAMEZ GONZÁLEZ, Roberto; GARCÍA COMPEÁN, Diego. Enfermedad de Lyme: Un ente en espera de reconocimiento. **Ciencias**, v. 1, n. 3, p. 22-25, 1992.

GALLUZO, P., Grippi, F., Di Bella, S., Santangelo, F., Sciortino, S., Castiglia, A., Sciacca, C., Arnone, M., Alduina, R., & Chiarenza, G. (2020). **Seroprevalence of Borrelia burgdorferi in stray dogs from southern Italy**. *Microorganisms*, 8(11), 1688. <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111688>.

GUSTAFSON, John M.; BURGESS, MS Elizabeth C.; WACHAL, Michael D. of **Borrelia burgdorferi in dogs**. *Am J Vet Res*, v. 54, n. 6, 1993.

GREENE, C.G., Appel, M.J.G., Straubinger:Lyme borreliosis. In: Greene CE (ed): **Infectious Diseases of the Dog and Cat**, 2nd ed. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1998, pp. 282-293.

KASSAB, Siham et al. BORRELIOSE CANINA. **ENCICLOPÉDIA BIOSFERA**, v. 17, n. 32, 2020.

KNOLL, Joyce S. et al. (Ed.). **Blackwell's Five-Minute Veterinary Consult: Laboratory Tests and Diagnostic Procedures: Canine and Feline**. John Wiley & Sons, 2011.

KUTHELOVÁ, M., Kopecký, J., Štěpánová, G., & Macela, A. (2001). **Tick salivary gland extract inhibits killing of Borrelia afzelii spirochetes by mouse macrophages**. *Infection and immunity*, 69(1), 575-578.

HOOGSTRAAL, Harry et al. Ornithodoros (Alectorobius) spheniscus n. sp.[Acarina: Ixodoidea: Argasidae: Ornithodoros (Alectorobius) capensis group], a tick parasite of the Humboldt penguin in Peru. **The Journal of parasitology**, p. 635-644, 1985.

JAMAL, Salima Amirali. **Infeção por Borrelia burgdorferi sensu lato. Estudo em Indivíduos assintomáticos**. 2017. Tese de Doutorado. Instituto de Higiene e Medicina Tropical.

JOPPERT, Adriana Marques; HAGIWARA, Mitika Kuribayashi; YOSHINARI, Natalino Hajime. Borrelia burgdorferi antibodies in dogs from Cotia county, São Paulo State, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 43, p. 251-255, 2001.

LANTOS, Paul M. Chronic Lyme disease: the controversies and the science. **Expert review of anti-infective therapy**, v. 9, n. 7, p. 787-797, 2011.

LIMA, Ana Luísa Martins de. **Doença de Lyme: uma doença esquecida**. UBI. Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Medicina.2021

LISSMAN, Barry A. et al. Spirochete-associated arthritis (Lyme disease) in a dog. **Journal of the American Veterinary medical association**, v. 185, n. 2, p. 219-220, 1984.

LITTMAN, Meryl P. et al. ACVIM consensus update on Lyme borreliosis in dogs and cats. **Journal of veterinary internal medicine**, v. 32, n. 3, p. 887-903, 2018.

LEVY, S. A.; DREESEN, D. W. Lyme borreliosis in dogs. **Canine practice (USA)**, 1992.

LOPES, Marisa Pereira. **Avaliação da atividade antimicrobiana de plantas do serrado brasileiro sobre espiroquetas do complexo *Borrelia burgdorferi sensu lato* (sl)**. 2017. Tese de Doutorado. Instituto de Higiene e Medicina Tropical.

MADUREIRA, Renata Cunha et al. **Sorologia para *Borrelia burgdorferi* em eqüinos do Estado do Pará e caracterização genotípica de isolados de *Borrelia* spp.** 2007.

MOVILA, A., Toderas, I., Dubinina, H. V., Uspenskaia, I. and Alekseev, A. N. (2012). **Zoonotic Peculiarities of *Borrelia burgdorferi* s.l.: Vectors Competence and Vertebrate Host Specificity**,. In Karami, A., Lyme Disease, Rijeca, Croácia: InTech, pp. 27-54.

MANTOVANI, E. et al. Description of Lyme disease-like syndrome in Brazil: Is it a new tick borne disease or Lyme disease variation?. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 40, p. 443-456, 2007.

MARCONI, R. T., Garcia-Tapia, D., Hoevers, J., Honsberger, N., King, V. L., Ritter, D., Schwahn, D. J., Swearingin, L., Weber, A., & Winkler, M. T. C. (2020). **VANGUARD® crLyme: A next generation Lyme disease vaccine that prevents *B. burgdorferi* infection in dogs**. Vaccine: X, 6, 100079. <https://doi.org/10.1016/j.jvacx.2020.100079>.

MARTA, Filipa Margarida Fernandes. **Borreliose de Lyme em Portugal:(novos) aspectos clínico-laboratoriais do diagnóstico da infecção humana**. 2009. Tese de Doutorado.

NELSON, RW, Couto, CG. **Doenças bacterianas polissistêmicas**. In: Nelson, RW, Couto, CG. Medicina interna de Pequenos Animais, Elsevier Saunders, p. 1317- 1319, 2010.

NELSON, R. W.; COUTO, C. G. Medicina interna de pequenos animais. 5 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. 1512 p.

NÚNCIO, Maria Sofia; DE CARVALHO, Isabel Lopes. **BORRELIOSE DE LYME. DOENÇAS ASSOCIADAS A ARTRÓPODES VETORES E ROEDORES**, p. 99, 2014.

OLIVER, James H. Biology and systematics of ticks (Acari: Ixodida). **Annual review of Ecology and Systematics**, p. 397-430, 1989.

TILLEY, L.P & SMITH Jr, F.W.K; **Consulta veterinária em 5 minutos, espécies canina e felina**. 3 ed. Editora Manole. Cap.Doenças infecciosas. Pag. 542-543.

PACHECO, Adlilton et al. Frequência de anticorpos contra *Toxoplasma gondii* e *Borrelia* spp. em cães domiciliados no município de Castanhal, estado do Pará. **Brazilian Journal of Veterinary Medicine**, v. 38, n. Supl. 3, p. 122-128, 2016.

PACHNER, Andrew R.; DURAY, Paul; STEERE, Allen C. Central nervous system manifestations of Lyme disease. **Archives of neurology**, v. 46, n. 7, p. 790-795, 1989.

PARRY, Nicola. Canine borreliosis: epidemiology, pathogenesis, clinical signs, and diagnostics. **Companion Animal**, v. 21, n. 6, p. 323-331, 2016.

PEREIRA, Ana Beatriz Américo et al. Doença de Lyme em cão da raça Rottweiler: Relato de caso. **PUBVET**, v. 12, n. 3, p. a43, 2017.

RAMSEY, I. K.; TENNANT, J. R. B. Manual de doenças infecciosas em cães e gatos. **São Paulo: Roca**, 2010. edição, p.320.

RANDOLPH, S. E.; GERN, L.; NUTTALL, P. A. Co-feeding ticks: epidemiological significance for tick-borne pathogen transmission. **Parasitology today**, v. 12, n. 12, p. 472-479, 1996.

RUBIO, Kariny Aparecida Jardim; SEIXAS, Flavio Augusto Vicentes. RESVISÃO DE LITERATURA: BORRELIA BURGDORFERI EM CANÍDEOS. **Revista de Ciência Veterinária e Saúde Pública**, v. 4, p. 115-121, 2017.

SALGADO, Fabiana Pessoa. Identificação de hemoparasitos e carrapatos de cães procedentes do Centro de Controle de Zoonoses de Campo Grande, Estado do Mato Grosso do Sul, Brasil. 2006.

SANTOS, Mônica et al. Borreliose de Lyme. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 85, p. 930-938, 2010.

SANTOS, C. O.; ISHIKAWA, M. M.; FONSECA, A. H.; YOSHINARI, N. H.; Borrelioses, agentes e vetores. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, vol.20, n.1, p. 01 19, 2000.

SANTOS, Mônica et al. Borreliose de Lyme. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 85, p. 930-938, 2010.

SEIXAS, Rui et al. Doenças caninas de transmissão vectorial: uma picada com muitas consequências. **Vet Med**, v. 77, p. 23-46, 2011.

SILVA, M.^a M., SANTOS, A.S., FORMOSINHO, P., BACELLAR, F. PATOLOGIAS, CARRAÇAS ASSOCIADAS A. INFECCIOSAS EM PORTUGAL. *Acta Med Port*, v. 19, p. 39-48, 2006.

DA SILVA, Vitória Santos et al. Síndrome de Baggio-Yoshinari: uma revisão da literatura. *Revista de Medicina*, v. 99, n. 5, p. 503-511, 2020.

SHAW, D. & IHLE, S.; *Medicina Interna de pequenos animais*. Editora Artmed. Pag.488-489. Porto Alegre 1999.

SLOSS M.W. et at., In: **Parasitologia Clínica Veterinária-Cap.Artópodes de importância na medicina veterinária na américa do norte**. Pag.129-130. Sexta edição. Editora Manole. São Paulo. 1999.

SOARES, Cleber O. et al. Borrelioses, agentes e vetores. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, v. 20, n. 1, p. 01-19, 2000.

SORIA, Tutachá; ANDRÉS, David. **Identificación de animales seropositivos a enfermedades hematozoáricas: ehrlichiosis, anaplasmosis, dirofilariasis y enfermedad de lyme en caninos callejeros de la ciudad de Guayaquil**. 2016. Trabalho de Conclusão de Curso. Quito: UCE.

STEERE, Allen C. Lyme disease: a growing threat to urban populations. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 91, n. 7, p. 2378-2383, 1994.

TEIXEIRA, Rosemeri da Silva. **Investigação de Borrelia spp. e alterações hematológicas associadas em Gambás (Didelphis aurita e Didelphis albiventris) de vida livre no Estado do Rio de Janeiro**.2021.

TILLEY, Larry P; SMITH JR, Francis W.K. **Consulta veterinária em 5 minutos Espécies canina e felina**. Terceira ed. Ed. Manole. 2008. Pag. 434-435.

TILLY K, Rosa PA, Stewart PE. **Biology of Infection with Borrelia burgdorferi**. *Infect Dis Clin North Am*. 2008;22(2):217-34.

STEERE AC, Strle F, Wormser GP, Hu LT, Branda JA, Hovius WR, et al. *Steere_2017_Lyme borreliosis.pdf*. 2017;

STILLMAN, B. A., Thatcher, B., Beall, M. J., Lappin, M., O'Connor, T. P., & Chandrashekar, R. (2019). Borrelia burgdorferi antibody test results in dogs administered 4 different vaccines. *Topics in companion animal medicine*, 37, 100358.

QUINN, Patrick J. et al. **Veterinary microbiology and microbial disease**. John Wiley & Sons, 2011.

WILSKE, Bettina et al. Antigenic variability of Borrelia burgdorferi. *Annals of the New York Academy of Sciences*, v. 539, p. 126-143, 1988.

YOSHINARI, Natalino Hajime et al. Perfil da borreliose de Lyme no Brasil. **Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Univ. São Paulo**, p. III-7, 1997.

YOSHINARI, Natalino Hajime et al. Doença de lyme-símile brasileira ou síndrome baggiyoshinari: zoonose exótica e emergente transmitida por carrapatos. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 56, n. 3, p. 363-369, 2010.