

U

LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas

O Desafio Diagnóstico da Infecção por *Sarcocystis* spp.

Fabiana Silva Duarte

Março 2017



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Doenças Infecciosas

O Desafio Diagnóstico da Infecção por *Sarcocystis* spp.

Fabiana Silva Duarte

Orientado por:

Dr.^a Joana Fernandes

Março 2017

RESUMO

A sarcocistose é uma zoonose causada por parasitas intracelulares do género *Sarcocystis*. Estes parasitas têm um ciclo de vida que inclui um hospedeiro intermediário e um hospedeiro definitivo, podendo o Homem desempenhar qualquer um destes papéis. Os dados epidemiológicos disponíveis são escassos e antigos, existindo uma notória associação da infeção com os hábitos culturais e de higiene.

Na sarcocistose intestinal, a forma não invasiva da doença, os parasitas da espécie *S. hominis* e *S. suihominis* alojam-se na mucosa intestinal humana, originando um quadro clínico sugestivo de gastroenterite. A sarcocistose muscular resulta de uma infeção acidental pela espécie *S. nesbitti*, originando um quadro de miosite eosinofílica.

Recentemente foram detetados vários casos no Sudeste Asiático, alguns com implicações a longo prazo, sendo importante avaliar o impacto desta zoonose parasitária na Saúde Pública.

Palavras-chave: zoonose; espécies zoonóticas; sarcocistose intestinal e muscular; miosite eosinofílica

ABSTRACT

Sarcocystosis is a zoonosis caused by an intracellular parasite named *Sarcocystis* spp. The life cycle of this parasite includes an intermediate and a definitive host. Humans can be either final or intermediate hosts. Epidemiological data are rare, old, and show a significant association between the infection and the cultural habits.

In Intestinal sarcocystosis, the non-invasive form of the disease, *S. hominis* and *S. suihominis* pass into or through the gut wall and cause gastroenteritis-like symptoms. Muscular sarcocystosis is a human accidental infection caused by species such as *S. nesbitti* resulting in eosinophilic myositis.

Recently, several cases of infection were detected in Southeast Asia, some of them with long-term complications. Thus, it is important to evaluate the impact of this zoonosis on the public health.

Key-words: zoonosis; zoonotic species; intestinal and muscular sarcocystosis; eosinophilic myositis

“O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.”

Trabalho final do Mestrado Integrado em Medicina apresentado para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Medicina. Este trabalho foi elaborado sob a orientação científica da Dr.^a Joana Fernandes, assistente convidada de Infeciologia na Clínica Universitária de Doenças Infecciosas e Parasitárias, cuja direção é da responsabilidade da Prof^a Doutora Emília Valadas.

ÍNDICE

DECLARAÇÃO	6
ÍNDICE DE FIGURAS	7
ÍNDICE DE TABELAS	7
ÍNDICE DE GRÁFICOS	7
ABREVIATURAS	8
INTRODUÇÃO	10
REVISÃO HISTÓRICA E EPIDEMIOLÓGICA	12
Sarcocistose Intestinal	12
Os surtos que assolam a península da Malásia	13
CICLO DE INFEÇÃO E TRANSMISSÃO	17
Homem como hospedeiro definitivo	17
Homem como hospedeiro intermediário	18
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS	22
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS RARAS	24
DIAGNÓSTICO	27
Sarcocistose intestinal	27
Sarcocistose muscular: Diagnóstico Provável	28
Sarcocistose muscular: Diagnóstico Definitivo	28
Diagnóstico diferencial na sarcocistose muscular	31
CONTEXTO ALIMENTAR	32
TRATAMENTO	34
PREVENÇÃO	35
AGRADECIMENTOS	36
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	37

DECLARAÇÃO

Declaro que a tese aqui apresentada foi por mim redigida com originalidade, tendo sido o resultado da minha pesquisa individual e independente, estando as respetivas fontes bibliográficas devidamente assinaladas ao longo do texto e compiladas no final desta tese.

Mais declaro que esta foi redigida respeitando o Novo Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa, o qual está em vigor desde 2009.

ÍNDICE DE FIGURAS

1. Península Malaia. Os locais onde tiveram origem os três surtos de sarcocistose muscular: Kuala Lumpur, ilha Tioman e ilha Pangkor _____ 16
2. Ciclo de vida do parasita do género *Sarcocystis* spp. _____ 20
3. Sarcocisto intramuscular corado com HE e observado ao microscópio ótico. A parede deste sarcocisto é fina (seta) _____ 30

ÍNDICE DE TABELAS

- 1 - Classificação taxonómica dos parasitas do género *Sarcocystis* _____ 10

ÍNDICE DE GRÁFICOS

1. Número total de casos reportados até 2011 e novos casos reportados até maio de 2014 _____ 15

ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
CDC	Centers for Diseases Control and Prevention
CK	Creatina quinase
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática
HD	Hospedeiro Definitivo
HE	Hematoxilina-Eosina
HI	Hospedeiro Intermediário
IFAT	Teste de anticorpo imunofluorescente
LDH	Lactato desidrogenase
MET	Microscópio Eletrónico de Transmissão
PCR	Reação em cadeia da polimerase
S.	<i>Sarcocystis</i>
TH1	Linfócito T auxiliar 1
TH2	Linfócito T auxiliar 2
VIH	Vírus da imunodeficiência humana
VS	Velocidade de sedimentação

**PÁGINA INTENCIONALMENTE DEIXADA
EM BRANCO**

INTRODUÇÃO

O género *Sarcocystis* (*S.*) é constituído por parasitas unicelulares de animais endotérmicos e poiquilotérmicos, incluindo o Homem [1]. Este género foi isolado pela primeira vez em 1843, pelo cientista suíço Miescher, a partir de quistos filiformes obtidos de uma amostra de músculo estriado de um ratinho, tendo sido originalmente designados como “Túbulos de Miescher”. Em 1865, Kühn identificou estruturas semelhantes no músculo de um porco, mas apenas em 1882 surgiu o nome do género *Sarcocystis*, o qual deriva do Grego *sarkos*, que significa carne e *kystis*, que significa quisto, e só em 1899 foi proposta a designação *Sarcocystis miescheriana* para a espécie em causa [2][3][4][5]. Desde então, sempre que estes quistos filiformes eram observados no músculo de um hospedeiro diferente, foram classificados como espécies diferentes [2][3][5].

Durante mais de 100 anos houve muita controvérsia quanto à classificação taxonómica destes parasitas, sobretudo quanto à sua introdução no Reino Protista ou Fungi, dúvida esta que foi desfeita com recurso ao microscópio eletrónico de transmissão (MET) [2][4][5]. Só em 1967 é que o estudo destes quistos no MET permitiu identificar estruturas fusiformes (bradizoítos) morfológicamente semelhantes às observadas noutros protozoários, como os dos géneros *Toxoplasma* e *Eimeria* [4]. Atualmente, é considerada a seguinte classificação taxonómica (Tabela 1):

Tabela 1 - Classificação taxonómica dos parasitas do género *Sarcocystis*.

Reino	Protista
Filo	Apicomplexa
Classe	Esporozoa
Subclasse	Coccidia
Ordem	Eucoccidiorida
Subordem	Eimeriorina
Família	Sarcocystidae
Subfamília	Sarcocystinae
Género	<i>Sarcocystis</i>
Espécie	<i>S. hominis</i> ; <i>S. suihominis</i> ; <i>S. nesbitti</i>

Atualmente estão identificadas mais de 200 espécies, embora o ciclo de vida completo seja conhecido apenas para 26 delas [1]. Estas espécies precisam de dois hospedeiros para completarem o seu ciclo de vida: um hospedeiro intermediário (HI), geralmente herbívoro, que desempenha o papel de presa, e um hospedeiro definitivo (HD), carnívoro ou omnívoro, que desempenha o papel de predador [1][5][6][7]. O Homem pode servir quer como HI, quer como HD para algumas destas espécies [6]. *Sarcocystis hominis* (*S. hominis*), *Sarcocystis suihominis* (*S. suihominis*) e *Sarcocystis nesbitti* (*S. nesbitti*) são, até ao momento, as únicas espécies conhecidas com potencial zoonótico, estando as duas primeiras associadas ao consumo de carne de vaca e carne de porco infetadas, respetivamente [6].

Todavia, a caracterização e diagnóstico moleculares ganham cada vez maior importância permitindo confirmar os ciclos HI/HD estabelecidos até ao momento, estabelecer novos ciclos, nomear novas espécies dentro do género *Sarcocystis* e conhecer a sua evolução filogenética [6].

Assim sendo, pretende-se com esta revisão mostrar os dados epidemiológicos disponíveis sobre a sarcocistose, esclarecer o ciclo de vida e o modo de transmissão do parasita, enumerar as manifestações clínicas e analíticas associadas, estabelecer os critérios de diagnóstico, alertar para os possíveis tratamentos e sobretudo para os meios de prevenção mais eficazes.

REVISÃO HISTÓRICA E EPIDEMIOLÓGICA

A sarcocistose é uma zoonose resultante da infecção causada por espécies do género *Sarcocystis* [8]. Esta infecção está generalizada e pode ser diagnosticada em todo o mundo, desde que se esteja alerta para essa possibilidade e usando os métodos técnicos mais adequados. No Homem, a infecção pode ser de dois tipos, sarcocistose intestinal e sarcocistose muscular, os quais são detalhados em seguida.

Sarcocistose Intestinal

A sarcocistose intestinal humana não é uma doença de notificação obrigatória na União Europeia, pelo que não existem dados oficiais de nenhum destes países. No entanto, na literatura existem relatos da infecção em todas as regiões do mundo, com exceção de África, muito provavelmente por subdiagnóstico e subnotificação. Por outro lado, é importante fazer a ressalva de que tais relatos são obtidos a partir de estudos que recorrem a métodos distintos de diagnóstico e a metodologias de seleção diferentes, comprometendo a sua avaliação e comparação sistemáticas. Uma vez que esta infecção pode ser clinicamente indetetável, alguns dos dados acima referidos foram obtidos de indivíduos totalmente assintomáticos, sem historial prévio de infecção, e apenas com base nos seus hábitos alimentares, ou seja, foram analisadas as fezes de indivíduos com consumo regular de carne mal cozinhada. Os restantes dados foram obtidos a partir de indivíduos com queixas sugestivas e que foram posteriormente submetidos a métodos de avaliação diagnóstica [9][10].

Na Europa, os dados são escassos e antigos, com a maioria da informação recolhida há mais de 15 anos [9]. Estes dados estimam uma prevalência entre 1,1% e 10,4% [10], com a Eslováquia a apresentar o menor número de casos em oposição à Polónia, que tem o maior número de diagnósticos. Existem ainda dados reportados de outros países da Europa, como a Alemanha e França, ambos com uma prevalência de 2%. Já no continente asiático, a prevalência de sarcocistose intestinal é mais elevada, variando consoante a região ou país em estudo [9].

Existe uma clara associação entre um maior consumo de carne crua ou mal cozinhada e um aumento da prevalência desta infecção, sendo, por este motivo, a infecção por *S. hominis* particularmente relevante na Europa, onde o consumo de carne de vaca mal confeccionada é relativamente comum.

Sarcocistose Muscular

Em relação à sarcocistose muscular (também designada sarcocistose extraintestinal ou síndrome miosítico febril associado à infeção por *Sarcocystis* spp.), e à semelhança da sarcocistose intestinal, existem casos com origem em todo o mundo, pese embora uma vasta maioria seja oriunda do Sudeste Asiático, nomeadamente da Malásia [11], com alguns casos de infeção no Egipto, Índia e Tailândia. Já os relatos de infeção por *Sarcocystis* em África, Médio Oriente e América Central e do Sul são muito raros ou mesmo inexistentes. Um estudo de 1992, levado a cabo por T. Wong e R. Pathmanathan, relevou uma taxa de prevalência de cerca de 21% na população malaia [1]. Neste estudo foram analisadas amostras da musculatura da língua de 100 habitantes de Kuala Lumpur, assintomáticos e escolhidos aleatoriamente, alguns obtidos em autópsias [1].

Nos países ocidentais estima-se uma prevalência até 3,6%, dados estes obtidos, exclusivamente, em autópsias realizadas por motivos não relacionados com esta infeção. Até ao verão de 2011, o número de casos diagnosticados e descritos na literatura não ultrapassava os 100, a maioria diagnosticados, incidentalmente, a partir de biópsias musculares ou em autópsias [1][12]. De facto, destes 100 casos, cerca de metade teve origem em países tropicais ou subtropicais da Ásia e Sudeste Asiático. A outra metade inclui um caso detetado na China, quatro de África, Europa e Estados Unidos da América, cinco casos da América Central e do Sul, 11 da Índia e outros de origem indeterminada. No máximo, 10 destes casos corresponderiam a indivíduos sintomáticos. A partir do final de 2011 e até 2014 registou-se um aumento significativo no número de casos reportados, com um total de aproximadamente 163 novos casos [1].

Os surtos que assolam a península da Malásia

De facto, é da Malásia que nos chega o maior número de casos identificados, não apenas isoladamente, mas também como surtos que afetam vários indivíduos em simultâneo, geralmente turistas.

1993

O primeiro destes surtos ocorreu em 1993, quando um grupo de 15 militares da força aérea americana se deslocou à Malásia, onde a maioria esteve em contacto com a população local, em zonas rurais, a nordeste da capital Kuala Lumpur (Figura 1)[8]. Destes 15 militares, sete foram diagnosticados com sarcocistose muscular, embora este diagnóstico só tenha sido confirmado em dois casos. Nos restantes, o diagnóstico foi baseado na clínica (febre e/ou eosinofilia) e no contexto epidemiológico [13]. Ao fim de seis meses, todos os doentes ficaram assintomáticos e os seus parâmetros laboratoriais normalizaram, com exceção de um doente que ainda mantinha algumas queixas, tendo melhorado progressivamente [13].

2011-2012

Mais recentemente, desde outubro de 2011 e até abril de 2012, foram reportados 68 casos de pessoas com diagnóstico de sarcocistose muscular (Gráfico 1). Este surto mereceu especial atenção junto da comunidade científica, das entidades na área da saúde pública e de outras entidades internacionais, como seja o Sistema de Vigilância *GeoSentinel* dos Centers for Diseases Control and Prevention (CDC), não só devido à gravidade e extensão da doença, mas também porque os indivíduos afetados eram quase exclusivamente turistas europeus que tinham viajado para a Ilha Tioman, na Malásia (Figura 1)[14]. Os turistas afetados, dos 4 aos 72 anos de idade, viajaram para a ilha durante os meses de verão (julho a outubro), desconhecendo-se qualquer sintomatologia prévia ou estado de imunodepressão [15][16]. Quando regressaram da ilha, estes turistas iniciaram um quadro clínico semelhante, com características bifásicas: uma fase sintomática precoce durante a segunda semana e uma fase sintomática tardia durante a sexta semana. Deste grupo de 68 doentes, 62 tiveram um diagnóstico clínico e/ou laboratorial e apenas seis tiveram um diagnóstico definitivo com a identificação do parasita, sendo que um deles obteve também confirmação pelo isolamento e amplificação de um fragmento de ácido desoxirribonucleico (ADN) de *Sarcocystis* spp. Não foi possível apurar a origem da infeção, embora todos tenham usado ou consumido água salobra. Todos os doentes apresentaram remissão completa dos sintomas, bem como normalização dos parâmetros laboratoriais [15][17].

2012

Também em 2012, um outro surto foi relatado, desta vez num grupo de 92 pessoas, constituído por estudantes e professores, que viajaram para a ilha Pangkor, na costa oeste da Malásia, durante o mês de janeiro (Gráfico1; Figura 1). Deste grupo, 89 indivíduos foram diagnosticados com sarcocistose muscular, dos quais apenas quatro tiveram o seu diagnóstico confirmado histologicamente ou por sequenciamento do ADN do parasita [18].

É importante lembrar que esta infeção é muitas vezes assintomática, podendo passar despercebida, e as manifestações clínicas não são totalmente conhecidas, pelo que o número de casos pode estar subestimado.

2014

Dois anos mais tarde, em maio de 2014, seis turistas alemães foram diagnosticados com esta infeção (Gráfico 1)[16]. Estes seis turistas, com idade entre os 15 e os 44 anos, visitaram a ilha de Tioman, na Malásia, e um a dezoito dias após o seu regresso, iniciaram um quadro clínico semelhante, com episódios febris e mialgias. Todos tiveram remissão completa dos sintomas alguns dias após início da terapêutica. Este surto assemelha-se ao de 2011-2012 não só pelo contexto epidemiológico, mas também devido à apresentação da infeção, com um período de incubação, quadro clínico e resultados laboratoriais sobreponíveis [16].

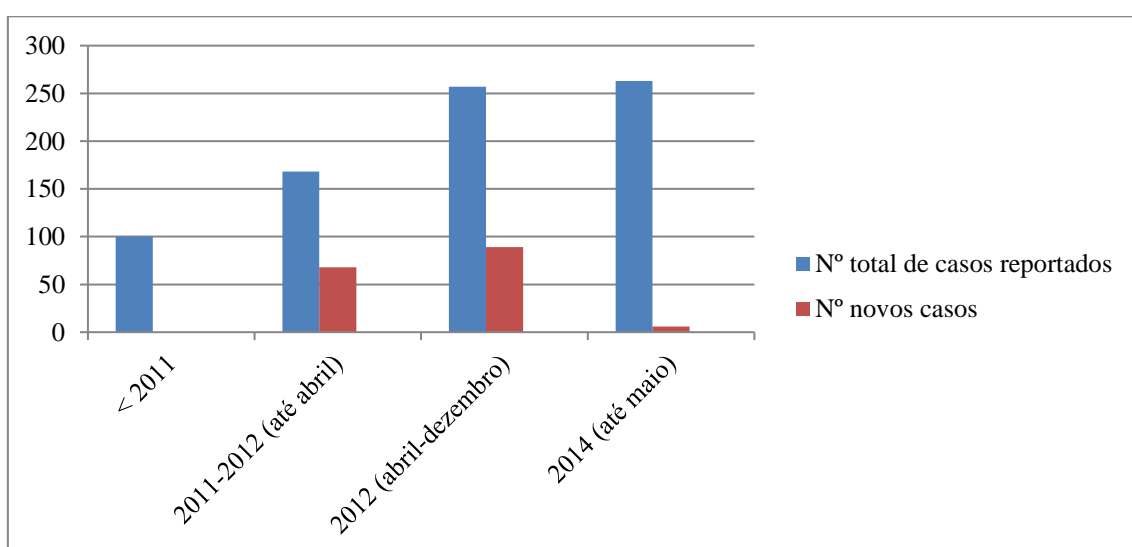


Gráfico 1: Número total de casos e número de novos casos reportados até maio de 2014.



Figura 1 – Península Malaia: Os locais onde tiveram origem os três surtos de sarcocistose muscular: a capital, Kuala Lumpur, a ilha Tioman e a ilha Pangkor

(adaptado de: <http://www.mynetbizz.com/pages/travel-guides/singapore-malaysia-highlights/kuala-lumpur-to-singapore.html>, data: 9/09/2016 às 14h10)

CICLO DE INFEÇÃO E TRANSMISSÃO

Homem como hospedeiro definitivo

Como foi referido na introdução, o parasita do género *Sarcocystis* tem um ciclo de vida obrigatório de dois hospedeiros, podendo o Homem ser usado como hospedeiro intermediário ou como hospedeiro definitivo. No entanto, poucas são as espécies conhecidas até ao momento que apresentam potencial zoonótico e que utilizam o Homem como hospedeiro definitivo, a saber, as espécies *S. hominis* e *S. suihominis*, responsáveis pela infeção gastrointestinal (sarcocistose intestinal). Estes parasitas alojam-se na musculatura do gado bovino, no caso de *S. hominis*, e na musculatura do porco e do javali selvagem, no caso de *S. suihominis*, onde o parasita atinge um estágio enquistado (sarcocisto) [1][5][6].

O Homem é infetado quando ingere carne contaminada por estes parasitas e que não foram destruídos pelo congelamento ou confeção adequados [1][3][4]. Uma vez ingeridos e ao atingir o estômago, a parede destes sarcocistos é digerida, libertando-se centenas de bradizoítos móveis contidos no seu interior (Figura 2). Estes, por sua vez, penetram a mucosa do intestino delgado, alcançando e invadindo as células da lâmina própria, onde cada bradizoíto se diferencia num gametócito masculino ou microgametócito ou num feminino ou macrogametócito, por um processo designado gametogonia. Os gâmetas resultantes podem fundir-se, originando, por esporogonia, oocistos imaturos ou não esporulados, cerca de 24 horas após o início deste ciclo [1][2][3][4][5][19]. Sensivelmente seis dias depois, estes oocistos esporulam *in situ*, dando origem a dois esporocistos, que podem facilmente separar-se devido à fragilidade e reduzida espessura (inferior a 1 µm) da parede do oocisto. Estes oocistos permanecem vários dias na mucosa do hospedeiro, os quais correspondem ao período pré-patente, cuja duração varia consoante a espécie em causa. Na infeção por *S. suihominis* este período dura entre 11 e 13 dias e na infeção por *S. hominis* dura entre 14 e 18 dias. Apesar de imóveis, estes oocistos e esporocistos conseguem alcançar o lúmen intestinal ao destruírem as células hospedeiras, acabando por serem expelidos nas fezes (Figura 2) [1][2][3][4][5].

Esta infeção é limitada ao intestino e pode causar sintomas típicos de uma gastroenterite aguda. Aquando da observação microscópica das preparações fecais é possível identificar oocistos intactos ou, mais frequentemente, esporocistos individualizados, cada um contendo quatro esporozoítos, os quais representam a forma

infeciosa do parasita. Isto significa que as fezes excretadas são desde logo infecciosas e ao entrarem em contacto com água ou alimentação de animais suscetíveis podem causar uma nova infeção, reiniciando-se o ciclo [1][2][3][4][5].

Homem como hospedeiro intermediário

Por outro lado, o Homem pode também ser infetado, acidentalmente, ao ingerir água ou alimentos contaminados por esses oocistos/espocistos. No entanto, apenas os oocistos/espocistos da espécie *S. nesbitti* têm esse potencial infeccioso para o Homem, sendo esta a única espécie identificada até ao momento como sendo a responsável pela sarcocistose muscular humana [1][4][5]. Esta infeção é acidental, pois os parasitas em causa têm um ciclo de vida natural que não inclui primatas humanos. Assim sendo, a transmissão só acontece quando o Homem ingere água ou alimentos contaminados por fezes dos animais que servem de HD para a espécie em questão [5]. Após a ingestão e ao alcançarem o intestino delgado, os esporocistos ficam sujeitos à ação da bÍlis e da tripsina que desorganizam as suas paredes, permitindo a saída dos quatro esporozoítos móveis para o lúmen intestinal (Figura 2). Posteriormente, penetram na mucosa e atingem a corrente sanguínea, distribuindo-se por todo o corpo [1][2][3][4][5][19].

É no endotélio vascular das arteríolas e capilares que os esporozoítos se estabelecem para iniciarem o seu primeiro de três ciclos de reprodução assexuada, denominado esquizogonia ou merogonia, cuja duração varia consoante a espécie, não se conhecendo com precisão qual a duração no caso de *S. nesbitti* [3][4][5][19]. Assim, no primeiro processo de divisão celular, o núcleo de cada esporozoíto divide-se em vários lobos, formando esquizontes de primeira geração, em média, 7 a 15 dias após a ingestão [1][4][5]. Cerca de um mês depois surge uma segunda geração de esquizontes também no endotélio vascular, à semelhança da primeira [4][5]. O terceiro ciclo corresponde à formação de esquizontes multinucleados no interior do endotélio dos capilares [2][3], com destaque para os capilares do glomérulo renal [2][5]. Os merozoítos resultantes deste terceiro ciclo penetram nas células musculares do hospedeiro e diferenciam-se em células arredondadas/ovoides, designadas metrócitos ou células mãe, iniciando-se a formação dos sarcocistos musculares [2][4][5]. Cada sarcocisto é, inicialmente, um “corpo” unicelular constituído por um único metrócito, que se multiplica por mitose, permitindo o crescimento, individualização e a maturação desse sarcocisto [3][4][5][19]. Durante este processo, alguns metrócitos diferenciam-se em bradizoítos

(Figura 2), e a parede do cisto torna-se mais espessa, emitindo vários septos [4]. Em média, são precisos dois meses para que o sarcocisto seja considerado maduro, isto é, para que mais de metade do seu conteúdo sejam bradizoítos, e, portanto, se torne infeccioso para os animais que eventualmente o possam ingerir [1][2][3][5].

Todavia, as manifestações clínicas no Homem não têm que ver com este estágio terminal, mas antes com a disseminação hemática dos esporozoítos e com a formação desta estrutura cística no miócito, independentemente do seu grau de maturação. Uma vez formado, o sarcocisto pode permanecer na musculatura durante meses ou anos, incluindo na língua, no esófago, no diafragma e no músculo cardíaco [2][3][5]. Apesar de nunca ter sido isolado a partir de tecido neuronal humano, há evidência de que esta espécie consegue alojar-se na medula espinal, cérebro e nas fibras de Purkinje do coração [2][3][5].

Tendo em conta o ciclo de vida destes parasitas, facilmente se percebe a importância dos hospedeiros intermediário e definitivo e a forma como o Homem pode assumir o papel de um deles.

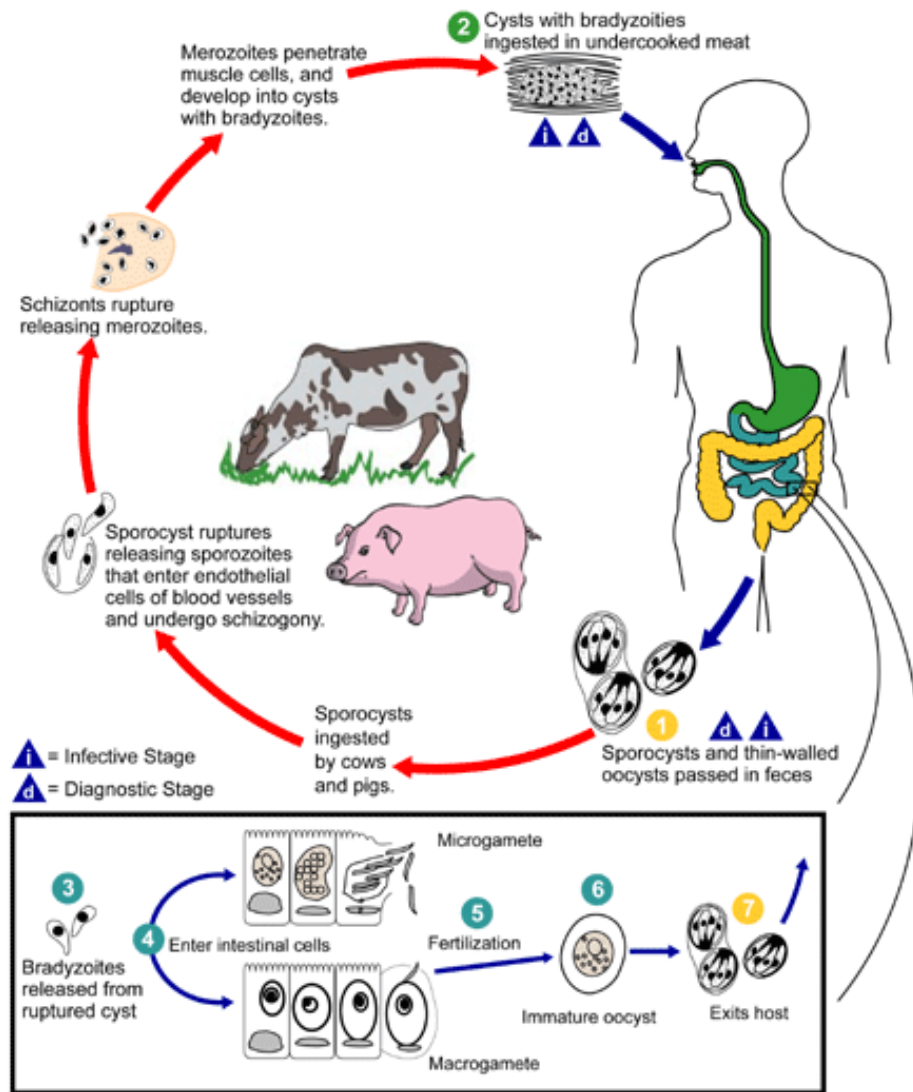


Figura 2 – Ciclo de vida do parasita do género *Sarcocystis* spp.

(adaptado de: <https://www.cdc.gov/dpdx/sarcocystosis/>, data: 04/09/2016 21:23)

ESPÉCIES ZONÓTICAS E ESPECIFICIDADE DO HOSPEDEIRO NA SARCOCISTOSE MUSCULAR

Na sequência dos surtos de sarcocistose muscular ocorridos na Malásia, vários estudos foram feitos para identificar a espécie em causa e se aprofundar o conhecimento do seu ciclo de vida natural. A partir de uma amostra de tecido muscular contendo sarcocistos, recolhida de um dos turistas afetados pelo surto de 2011, foi obtida uma amostra de ADN. Um fragmento dessa amostra foi amplificado por reação em cadeia da polimerase (PCR) e posteriormente foi sequenciado, revelando 99% de analogia com um fragmento equivalente da espécie *S. nesbitti*, obtido na base de dados GenBank [15]. Este resultado coincide com o obtido pela análise de duas amostras de tecido muscular do grupo de alunos e professores que viajaram para a Ilha Pangkor, em janeiro de 2012.

Esta espécie é conhecida desde 1969 e já foi identificada na musculatura de vários primatas não humanos (espécie *Macaca mulatta* e *Macaca fascicularis*), o que sugere serem estes primatas um hospedeiro intermediário para o parasita [5][20][21].

As biópsias musculares humanas realizadas até ao momento, permitiram identificar sete sarcocistos morfologicamente distintos, o que aponta para a provável existência de sete espécies com potencial zoonótico, para além da espécie *S. nesbitti*. Suspeita-se que todas devam ter os primatas não-humanos como verdadeiros HI [5][22].

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E LABORATORIAIS

A infecção entérica por *S. hominis* ou *S. suihominis* (Sarcocistose Intestinal) é frequentemente assintomática, causando sintomas, em média, em apenas 10% dos indivíduos [10]. De facto, o aparecimento de sinais e/ou sintomas na sequência desta infecção depende, em grande medida, do grau de agressividade da espécie em causa, da suscetibilidade do hospedeiro e ainda do tamanho do inóculo infetante. Quando o Homem ingere carne de bovino ou carne de suíno infetadas, respetivamente, com *S. hominis* e *S. suihominis*, quanto maior for o conteúdo em bradizoítos (forma infetante do parasita), maior o inóculo e, conseqüentemente, maior é o risco de a infecção se tornar clinicamente aparente. Todavia, para um mesmo tamanho do inóculo, a ingestão de carne de porco infetada por *S. suihominis* origina, geralmente, um quadro clínico mais agressivo quando comparado com a infecção por *S. hominis* [9].

De acordo com a espécie em causa, três a 36 horas após a ingestão da carne contaminada, surgem os primeiros sintomas, tipicamente de baixa a moderada intensidade. A diarreia, o desconforto e a distensão abdominais são os principais sintomas referidos [1][2]. Outros sintomas incluem as náuseas, os vômitos e a diminuição ou perda de apetite [2][5]. Mais raramente são referidas a dispneia e as palpitações, queixas exclusivamente associadas ao consumo de carne de porco, o que é explicado pela maior patogenicidade da espécie *S. suihominis* [2][9][23]. A duração do quadro clínico varia consoante o doente em causa, mas os relatos disponíveis apontam para uma duração mínima de 12 horas e máxima de duas semanas. Geralmente, é um quadro autolimitado, podendo alguns dos casos com evolução mais prolongada ser o resultado de uma reinfeção, porque a sarcocistose intestinal não confere imunidade [5].

Em relação à sarcocistose muscular, os sintomas e sinais clínicos não estão bem caracterizados, sobretudo devido à ausência de casos descritos na literatura. Tal facto veio a ser minorado pelos surtos que afetaram dezenas de turistas nas ilhas malaias de Tioman e Pangkor, em 1993, e, mais tarde, em 2011, 2012 e 2014. Durante estes surtos, a apresentação clínica foi comum à maioria dos doentes. Nesta infecção, o período de incubação varia de semanas a meses, sendo difícil especificar a sua duração, porque o começo exato da infecção é muitas vezes desconhecido [2].

O curso da doença é tipicamente bifásico, existindo duas fases sintomáticas, separadas por um período assintomático [16][20][23]. Durante a fase inicial, que dura

aproximadamente uma semana, o diagnóstico desta infeção é especialmente difícil devido ao carácter inespecífico dos sintomas, geralmente febre sem um padrão característico, mialgias de baixa intensidade e com localização variável, bem como cefaleias [2][5][12][15][18]. Muitos doentes revelam um mal-estar persistente, evoluindo progressivamente para um estado de fadiga e exaustão, com diminuição da sua condição física [4][12][15]. Em menos de 50% dos doentes surgem as artralguas, a tosse e sintomas gastrointestinais, como as náuseas, os vómitos, a diarreia e a dor abdominal. Esporadicamente alguns referem edema muscular [18][15], exantema cutâneo pruriginoso [4], nódulos subcutâneos [4], linfadenopatias transitórias [4] suores noturnos e mesmo perda de peso. Durante este período inicial não existem alterações analíticas específicas, podendo verificar-se um ligeiro aumento das enzimas hepáticas aspartato aminotransferase (AST) e alanina aminotransferase (ALT), bem como dos marcadores inflamatórios proteína C reativa e velocidade de sedimentação (VS) ou dos marcadores de dano celular como a desidrogenase láctica (LDH).

Na fase tardia desta infeção surge um quadro de miosite, caracterizado por dor muscular moderada a intensa acompanhada por um aumento dos níveis séricos da proteína creatinina quinase (CK) com valores superiores a 200 U/L [5][12][15]. Virtualmente, a miosite pode afetar qualquer músculo esquelético e também o músculo cardíaco [12]. A avaliação histológica das biópsias musculares realizadas mostrou um padrão de inflamação, predominantemente perivascular, mas também com focos intersticiais visíveis, cuja composição celular varia de doente para doente, podendo ser identificados linfócitos, macrófagos, plasmócitos e neutrófilos, para além dos eosinófilos. Em alguns casos, foi observado um padrão de necrose celular ainda que circunscrito [5][15].

Outra das alterações laboratoriais típica desta fase é o aumento sérico do número de eosinófilos, geralmente superior a 500 células/ μ L [5][15].

Embora alguns doentes apresentem eosinofilia e aumento de CK também durante a fase inicial, é na fase tardia da infeção que estas alterações são mais frequentes e mais significativas, com os valores máximos documentados de 6200 células/ μ L e 3900 U/L, respetivamente [12][15][18].

Apesar do carácter autolimitado da sarcocistose muscular, alguns doentes têm uma evolução mais arrastada, refletindo a possível cronicidade desta infeção parasitária [25]. De facto, a duração do quadro clínico é bastante variada, desde indivíduos assintomáticos até casos de doentes com episódios recorrentes de mialgias ao longo de vários meses [13][18][25]. Existe um caso descrito na literatura de um doente cujo

quadro clínico se arrastou durante cinco anos [13]. Ao contrário do que acontece na infecção intestinal, a sarcocistose muscular parece conferir imunidade, mediante a estimulação de uma memória humoral, o que explica o reduzido número de casos sintomáticos nos habitantes dos locais onde os surtos ocorreram [5][12].

Nos indivíduos imunocompetentes, a apresentação bifásica dos sintomas parece coincidir com uma resposta imune bifásica, com predomínio de uma resposta pelos linfócitos T auxiliares 1 (Th1) na fase precoce e de uma resposta mediada pelos linfócitos T auxiliares 2 (Th2) na fase tardia da infecção [12][23].

Assim sendo, deve ser colocada a hipótese diagnóstica de sarcocistose muscular sempre que exista uma viagem recente ao Sudeste Asiático, particularmente à Malásia, juntamente com um quadro clínico de febre e/ou mialgia, artralgia, cefaleias, fadiga e outros sintomas menos frequentes acima referidos.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS RARAS

Cardiomiopatia

Onze biópsias musculares realizadas na autópsia de indivíduos com infecção pelo parasita *Sarcocystis*, revelaram a presença de sarcocistos no músculo cardíaco [5][22]. Um dos casos foi o de uma criança de oito anos a quem fora diagnosticada uma insuficiência cardíaca alguns dias antes de morrer [5][22]. Em 1993, no primeiro surto ocorrido na ilha Tioman, um dos militares mostrou uma evolução clínica muito prolongada e um ano após o início do quadro apresentou alterações ecocardiográficas sugestivas de miocardite, possivelmente devidas a *Sarcocystis* spp. Estas alterações reverteram, apesar de manter outros sintomas esporádicos associados com a infecção prévia [13]. No surto de 2011, um dos turistas afetados apresentava um padrão ecocardiográfico de dilatação do ventrículo direito, cuja causa não foi determinada, mas que reverteu após terapêutica com corticoides [5].

Glomerulopatia

Existe um único caso descrito na literatura em que a sarcocistose surge associada a glomerulopatia, embora o caráter causal de tal associação não tenha sido estabelecido [5][26]. Tratava-se de um homem de 47 anos com um quadro clínico de febre, lesões

cutâneas localizadas em ambos os pés e insuficiência renal progressiva [26]. A biópsia renal efetuada permitiu o diagnóstico de glomerulonefrite proliferativa aguda e a biópsia cutânea o diagnóstico de vasculite leucocitoclástica [5][26]. A biópsia muscular realizada para investigação da vasculite revelou a presença de sarcocistos [26]. Apesar da afeção renal não ser uma das principais características das infeções parasitárias, vários parasitas, como *Trypanosoma*, *Toxoplasma* e *Trichinella*, podem causar lesões glomerulares, a maioria de natureza proliferativa [26][27]. Um dos mecanismos possíveis para explicar estas manifestações sistémicas na sequência da infeção por *Sarcocystis* spp. seria a entrada em circulação de antígenos resultantes da rutura dos sarcocistos. Tais antígenos formariam complexos antígeno-anticorpo que, ao serem depositados na membrana basal dos vasos e dos capilares glomerulares, originariam lesões semelhantes às descritas [26].

Neoplasias

Não existem até ao momento dados suficientes que permitam estabelecer uma relação de causa-efeito entre a sarcocistose e o desenvolvimento de neoplasias [5]. Todavia, existem vários casos, sobretudo com origem no Sudeste Asiático, de sarcocistose muscular em simultâneo com neoplasias, com destaque para as neoplasias da cavidade oral, nasofaringe e laringe [5]. De facto, todos os casos foram reportados da Malásia ou da Tailândia, regiões com elevada prevalência de sarcocistose, e as biópsias realizadas nos músculos de origem das neoplasias (língua, nasofaringe, orofaringe e laringe) permitiram identificar vários sarcocistos [5][28]. No entanto, os habitantes destas regiões consomem habitualmente preparados com folhas da espécie *Piper betle*, cujo potencial carcinogénico é conhecido, muitas vezes associado ao consumo de tabaco e álcool, tornando-se um importante fator de risco para o desenvolvimento de neoplasias[5][29]. Há ainda a salientar que o estado de imunodepressão conferido pela própria neoplasia pode facilitar a infeção oportunista do parasita e não o seu contrário[5].

Doenças reumatológicas

Várias infecções parasitárias estão ocasionalmente associadas a determinadas patologias do foro reumatológico, como a artrite, a vasculite e a miosite [30]. No caso concreto da sarcocistose muscular, tem vindo a ser reconhecida a sua associação com a miosite eosinofílica [30][31], existindo alguma evidência no sentido de a associar também a casos de vasculite cutânea [26][30] ou vasculite de outros órgãos [30][32]. Em 2002 foi publicado um estudo realizado em 43 doentes, dos quais 22 tinham uma doença reumática inespecífica e 21 tinham sido diagnosticados com artrite reumatoide. Várias amostras de soro foram obtidas com o intuito de pesquisar anticorpos de *Sarcocystis* spp. e o resultado destaca a importância desta infeção no contexto reumatológico, pois 24% dos doentes apresentaram um resultado positivo [30].

A infeção no imunodeprimido

Um estado de imunodepressão, por exemplo na sequência da infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), facilita o aparecimento de infeções oportunistas, existindo alguns casos que sugerem a infeção por *Sarcocystis* spp. como sendo uma delas [33]. Em 2008 foi descrito o primeiro caso de sarcocistose num doente com síndrome de imunodeficiência adquirida, com a particularidade de este doente ter simultaneamente sarcocistose intestinal e sarcocistose muscular [33].

Em 2014 foi descrito o primeiro caso de sarcocistose associada a colecistite. Tratava-se de um doente infetado pelo VIH, tendo a imunossupressão favorecido não só a infeção intestinal parasitária, como também uma possível disseminação do parasita para a vesícula biliar [34]. Tal facto pode justificar as alterações biliares que predisuseram à colecistite e vai ao encontro da literatura, que mostra vários parasitas da subclasse *Coccidia* como responsáveis por patologia biliar em imunocomprometidos [34].

DIAGNÓSTICO

Sarcocistose intestinal

A hipótese de sarcocistose intestinal deve ser considerada sempre que exista um quadro clínico de gastroenterite, num indivíduo com hábitos de consumo de carne crua ou mal cozinhada [5][6][35], embora muitos infetados possam ser assintomáticos [5][35]. Como foi referido anteriormente, o indivíduo infetado excreta o parasita nas fezes sob a forma de oocistos intactos ou de esporocistos. Assim sendo, o diagnóstico desta infeção implica necessariamente a pesquisa desse parasita nas fezes, com a identificação ao microscópio ótico dos oocistos ou esporocistos [3][5][6][35][36]. Todavia, existe uma “janela diagnóstica” ou período patente, que corresponde ao intervalo de tempo durante o qual o parasita é excretado e que, na maioria das vezes, é posterior ao período sintomático do doente [6][19]. Tal implica que o diagnóstico de sarcocistose intestinal só possa ser feito após a fase aguda e sintomática desta infeção [6].

Quanto ao método laboratorial, o considerado mais eficiente para obter as amostras fecais é a centrifugação e flutuação das fezes numa solução saturada de sacarose ou de sulfato de zinco [3][4][5][36][39]. Devido à proximidade e sobreposição, em termos de tamanho e de forma, com os oocistos de parasitas pertencentes a outros géneros, é difícil ou mesmo impossível fazer a distinção entre espécies apenas pela observação microscópica [1][6][20][37][38]. No entanto, importa reconhecer algumas das suas características morfológicas: os oocistos da espécie *S. suihominis* são arredondados e medem entre 12,3 e 14,6 µm por 18,5 a 20 µm, enquanto os esporocistos, com forma alongada ou cilíndrica, medem cerca de 10,5 por 13,5 µm [3]. Existem menos detalhes em relação aos oocistos de *S. hominis* que medem cerca de 20 por 23 µm, enquanto os esporocistos medem 9,3 por 14,7 µm. Qualquer um destes esporocistos contém sempre quatro esporozoítos e *clusters* de grânulos residuais [1][5][6][19]. Todos exibem autofluorescência sob luz ultravioleta [5][37].

Apesar desta técnica convencional ser a mais utilizada, em 2009 surgiu o primeiro estudo que demonstra a vantagem da técnica de amplificação por PCR a partir do ADN recolhido nas amostras fecais [36][40]. Esta técnica apresentou várias vantagens, nomeadamente o uso de uma amostra fecal pequena e não precisar de um laboratório especializado [40].

Embora não seja um método de diagnóstico habitual, a biópsia das vilosidades intestinais permite detetar estes parasitas e assim confirmar a infeção, quando as amostras fecais são negativas [5].

Sarcocistose muscular: Diagnóstico Provável

O diagnóstico de sarcocistose muscular é difícil, não só porque o quadro clínico inicial é inespecífico, mas também devido ao desconhecimento geral e subvalorização desta infeção. Os vários surtos permitiram definir os critérios clínicos e epidemiológicos de um caso suspeito ou provável de sarcocistose muscular. A nível clínico, um caso é considerado suspeito quando o indivíduo em causa apresenta febre, cefaleias ou mialgias e/ou eosinofilia, tipicamente superior a 500 células/ μ L. A evidência histológica de miosite numa biópsia muscular pode igualmente ser usada. A nível epidemiológico são consideradas as estadias (viagem ou residência) recentes, em zonas tropicais, com destaque para o Sudeste Asiático, nomeadamente para a Malásia e para a Tailândia [5].

Sarcocistose muscular: Diagnóstico Definitivo

No sentido de se proceder à confirmação do diagnóstico nos doentes com um quadro clínico e epidemiológico suspeito, estão disponíveis os métodos histológico, serológico e molecular. Como foi referido a propósito do seu ciclo de vida, este parasita forma quistos intramusculares no seu estágio final de desenvolvimento, pelo que a identificação microscópica desses sarcocistos diagnostica a infeção (Figura 3)[5][6]. A avaliação do seu conteúdo permite também distinguir uma infeção recente de uma antiga [4].

A observação microscópica dos cortes histológicos requer o uso de corantes, geralmente HE, mas também o ácido periódico de Schiff ou o corante Giemsa. Com o microscópio ótico só é possível descrever o sarcocisto quanto ao tamanho (macro ou microscópico) e quanto à espessura da parede (fina ou espessa) (Figura 3) [20]. Embora seja um método mais dispendioso, pode ser usado o MET para identificar e distinguir algumas espécies com base no padrão de invaginações na parede do parasita [20][36].

Este método histológico implica biopsar um tecido muscular, sendo muitas vezes difícil optar por um determinado músculo ou grupo muscular, existindo alguma evidência de que a ressonância magnética possa auxiliar nesse sentido [5].

No entanto, este método apresenta outras limitações, nomeadamente a baixa sensibilidade, pelo limite da área de tecido que pode ser examinada, e pela variação das

características físicas identificativas da espécie consoante a técnica de fixação usada[4][36][39].

Quanto ao diagnóstico serológico, estão disponíveis os métodos Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (ELISA) e Teste de Anticorpo Imunofluorescente (IFAT) [5][6][39], ambos com elevada especificidade para a deteção de antígenos de *Sarcocystis* spp [5][6]. Contudo, estes métodos estão restritos a alguns laboratórios especializados, sendo de difícil acesso [5]; não permitem distinguir uma infeção aguda de uma exposição passada [37], nem mesmo uma infeção aguda em fase inicial de uma em fase mais avançada [6]. Além disto, importa garantir que não surgem casos de reatividade cruzada com outros parasitas filogeneticamente próximos [5][6].

Por último, a técnica de PCR, ao detetar e analisar o ADN de *Sarcocystis* spp., veio facilitar o diagnóstico precoce desta infeção, bem como a identificação da espécie envolvida [2][6]. O ADN é extraído geralmente a partir do tecido muscular infetado, amplificado por PCR e sequenciado, bastando para tal um pequeno fragmento de ADN. Recentemente, a análise das sequências genómicas 18S rADN tem sido amplamente utilizado com este propósito [36]. No entanto, o reduzido número de sarcocistos encontrados nas biópsias musculares dificulta a extração de ADN e estas técnicas não estão suficientemente desenvolvidas para serem utilizadas de forma rotineira [36].

Apesar de ser um método pouco utilizado, a citologia aspirativa por agulha fina pode ser muito útil na identificação do parasita intramuscular. Em 2015 foi descrito o primeiro caso de sarcocistose muscular diagnosticado por citologia aspirativa mediante a identificação da morfologia dos bradizoítos [41].

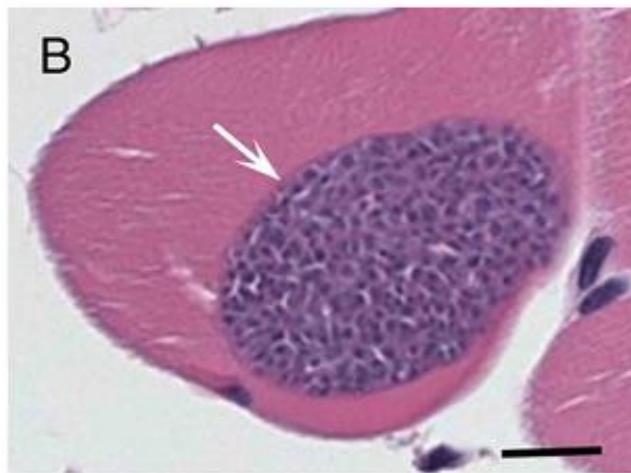


Figura 3 – Sarcocisto intramuscular corado com Hematoxilina-Eosina e observado ao microscópio ótico. A parede deste sarcocisto é fina (seta).

(Adaptado de: J. P. Dubey, «Foodborne and waterborne zoonotic sarcocystosis», *Food Waterborne Parasitol.*, vol. 1, n. 1, pp. 2–11, 2015)

Diagnóstico diferencial na sarcocistose muscular

A sarcocistose muscular origina um quadro clínico típico (miosite eosinofílica), mas que pode ser confundido com outras infecções parasitárias, nomeadamente com a triquinelose ou a toxoplasmose, ou com infecções virais, como a infeção por vírus Chikungunya.

A triquinelose é uma doença zoonótica causada por um nemátoda do género *Trichinella*, que utiliza vários mamíferos, incluindo o porco selvagem ou doméstico, como reservatórios naturais [42][43]. O Homem é infetado ao ingerir carne crua ou mal cozinhada, sendo o quadro clínico dividido numa fase intestinal, com náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia, e numa fase muscular, caracterizada por febre, mialgias, edema muscular, sobretudo periorbital, e alterações analíticas (eosinofilia e aumento de CK) [42][43]. A fase intestinal dura geralmente uma semana e a fase muscular pode durar várias semanas, com mialgias de intensidade crescente até cinco a seis semanas após a infeção[42].

A toxoplasmose é causada pela ingestão de carne mal cozinhada contendo cistos do parasita *Toxoplasma gondii* ou pela ingestão de alimentos contaminados por fezes de gato [42][44]. A infeção é geralmente assintomática em indivíduos imunocompetentes, mas alguns apresentam um quadro de febre, mialgias, mal-estar geral e adenopatias cervicais uma a três semanas após a infeção, com resolução espontânea ao fim de algumas semanas. Existem casos de maior gravidade, embora raros, de polimiosite com as respetivas alterações analíticas [42][44].

A infeção por vírus Chikungunya é transmitida pelo mosquito *Aedes aegypti* e origina na maioria dos indivíduos febre com duração máxima de 48 horas, muitas vezes associada a calafrios. São também frequentes as artralgias, muitas vezes com um padrão migratório, que afetam as pequenas articulações, as dores lombares e as cefaleias. Esta infeção não causa alterações laboratoriais relevantes [45].

CONTEXTO ALIMENTAR

Os dados epidemiológicos disponíveis acerca da sarcocistose intestinal são escassos, estão desatualizados e estão condicionados pelas limitações inerentes aos próprios métodos de diagnóstico. No entanto, importa perceber o grau de exposição a que os indivíduos no geral, e os europeus em particular, estão sujeitos, ou seja, qual a prevalência da infecção, pela espécie zoonótica, na carne de vaca (*S. hominis*) e na carne de porco (*S. suis*) que é consumida na Europa.

Em relação à carne de vaca, um estudo realizado na Bélgica, em 2007, a partir de 91 amostras, apresentou uma prevalência de 57% [46].

Em 2014, foi publicado um estudo alemão onde analisaram 257 amostras de carne à venda em diferentes talhos. Pelo método molecular, 6% destas amostras estava contaminada com a espécie zoonótica em causa [46]. Esta prevalência é bastante inferior à revelada por outros estudos, como o referido acima, o que pode significar uma diferença real entre países, embora as condicionantes técnicas tenham de ser consideradas [10][46].

Em 2015, um estudo italiano, onde foram analisadas várias amostras obtidas em diferentes talhos e supermercados, mostrou novamente uma prevalência elevada, com 68% das amostras contaminadas por *S. hominis* [10].

Estes estudos analisaram apenas a carne disponível para venda ao público, mas uma percentagem superior de bovinos pode estar infetada, já que as carcaças com lesões visíveis causadas por miosite eosinofílica são eliminadas antes de chegarem ao circuito comercial [47][48][49].

Em relação à carne de porco, estima-se que nos próximos 10 anos existirá um aumento do seu consumo na ordem dos 19% [38], o que pode significar maior número de infeções pelo parasita *S. suis*. Um estudo de 2015 realizado em Espanha, analisou várias amostras de carne de javalis selvagens destinados ao consumo humano, e concluiu que 73% apresentavam sarcocistos intramusculares, embora não tenha sido determinado quais destes sarcocistos correspondiam às espécies causadoras da infeção no Homem [50].

Apesar destas percentagens mostrarem que os consumidores estão expostos a estes parasitas no seu dia-a-dia, são os hábitos culturais que têm maior impacto na prevalência da sarcocistose intestinal [38]. Alemães e austríacos comem frequentemente

carne de porco crua ou mal cozinhada [50]. Já em Espanha, e à semelhança de Portugal, é habitual o consumo de produtos curados [50].

Assim, é essencial que as autoridades competentes inspecionem as pecuárias e os matadouros antes de a carne entrar no circuito comercial [5][38]. Para tal existe regulação europeia no sentido de rejeitar as carcaças com lesões macroscópicas associadas à infeção por *Sarcocystis* spp., não existindo qualquer referência às lesões microscópicas [9][47]. Em Portugal, os casos detetados são reportados mensalmente à autoridade veterinária competente [9].

TRATAMENTO

A sarcocistose intestinal é uma doença autolimitada, para a qual não existe ainda tratamento específico ou vacinação como medida profilática [2][4][8][35][37]. Alguns fármacos, como o cotrimoxazole, o albendazol e o furazolidone têm sido utilizados em casos de sarcocistose, embora não exista nenhum estudo que demonstre a sua eficácia. Assim sendo, as medidas de suporte têm uma grande importância, sobretudo nos casos de moderada ou elevada intensidade dos sintomas [2][4][35][37].

Quanto à sarcocistose muscular, também não existem terapêuticas nem profilaxias aprovadas [2][4][41]. Em casos de miosite, alguns estudos mostram uma melhoria sintomática com o uso de corticoides e em casos de vasculite parece haver uma diminuição da reação inflamatória local. No entanto, suspeita-se que a utilização desta terapêutica imunossupressora possa igualmente facilitar a proliferação parasitária e assim prolongar a duração da infecção [2][4]. Durante os vários surtos ocorrido na Malásia foram tentadas algumas abordagens terapêuticas. Alguns doentes foram tratados com vários agentes antiparasitários, incluindo um esquema de albendazole, com melhorias clínicas graduais [5][13][17][18]. Todavia, faltam estudos controlados que permitam perceber a real eficácia do fármaco ou se as melhorias refletem apenas o curso natural da infecção, que é muitas vezes oscilante. Os fármacos trimetoprim e pirimetamina mostraram ter efeitos antiparasitários contra uma espécie não zoonótica (*S. neurona*) em cultura de células [5][25]. Os doentes com sarcocistose muscular tratados até ao momento com cotrimoxazole (trimetoprim-sulfametoxazole) melhoraram clinicamente num curto período de tempo [16][17][18]. A evidência disponível mostra que quanto mais precocemente for iniciado o tratamento com este fármaco, menor será a duração dos sintomas, prevenindo mesmo a invasão muscular pelo parasita [16][18]. Apesar dos surtos que recentemente afetaram o sudeste asiático, o número de casos reportados em seres humanos é ainda pequeno e não existem estudos controlados, pelo que não foi possível estabelecer um protocolo de tratamento eficaz [4][6].

PREVENÇÃO

As limitações diagnósticas têm dificultado o estudo epidemiológico e do impacto na saúde pública que a sarcocistose representa. Os dados disponíveis mostram que a sarcocistose intestinal está associada ao consumo de carne de bovino e carne de suíno cruas ou mal cozinhadas, pelo que a população deve ser educada sobre os riscos que tal prática implica [19]. Alguns métodos simples, como congelar e cozinhar adequadamente a carne reduz ou mesmo elimina o número de cistos/bradizoítos viáveis e, portanto, infecciosos para o Homem [5][19][20]. Para a carne de porco, o congelamento deve ser feito a - 4°C durante pelo menos 48 horas ou a -20°C durante 24 horas. O tempo de cozedura necessário para destruir os sarcocistos varia consoante a temperatura: cinco minutos a 100°C; 15 minutos a 70 °C ou 20 minutos a 60 °C. Não existem ainda dados precisos para a carne de bovino [2][3][4][5][38].

Em relação à sarcocistose muscular, deve-se prevenir a ingestão de esporocistos de *Sarcocystis* spp., cuja fonte mais provável é o consumo de água ou alimentos contaminados [2][4][20]. Quando existe essa suspeita, a água deve ser fervida, filtrada ou deve ser utilizada água embalada de modo a assegurar que a mesma é potável[2][4][5]. A desinfecção química com produtos contendo cloro ou outros não é eficaz a eliminar os esporocistos, pelo que o seu uso não está recomendado [5]. Quanto aos alimentos é mais difícil assegurar que não estão contaminados, porque tal implica um controlo sobre a produção, a distribuição e a própria preparação [4][5]. Assim, sempre que exista alguma suspeita de contaminação, esses alimentos devem ser evitados ou cuidadosamente lavados com água potável e cozinhados antes de serem ingeridos [2][4][5].

Tendo em conta que nos últimos anos tem sido reportado um elevado número de casos de sarcocistose muscular, sobretudo em turistas do Sudeste Asiático, reveste-se da máxima importância determinar o foco exato destes surtos e interromper o ciclo de transmissão, para se poderem prevenir futuras infeções [15].

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer à Dra Joana Fernandes por ter aceitado orientar a minha tese de mestrado e pela atenção e rigor clínico e científico com que analisou o texto e as fontes bibliográficas consultadas. Gostaria ainda de agradecer as sugestões apresentadas que contribuíram para melhorar a estrutura do trabalho.

À Clínica Universitária de Doenças Infecciosas, dirigida pela Prof. Doutora Emília Valadas, por ter aceitado a minha candidatura à realização da tese de Mestrado nesta área da Medicina.

Por último, a todos aqueles que direta ou indiretamente me ajudaram e motivaram ao longo do curso e especialmente na realização desta tese, nomeadamente aos meus pais, ao meu irmão, ao meu namorado e ao seu pai, não só pela amabilidade de ter lido este trabalho, como também pelas sábias e importantes sugestões.

Obrigada a todos!

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] J. P. Dubey, «Foodborne and waterborne zoonotic sarcocystosis», *Food Waterborne Parasitol.*, vol. 1, n. 1, pp. 2–11, 2015.
- [2] R. Fayer, «Sarcocystis spp. in Human Infections», *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 17, n. 4, pp. 894–902, 2004.
- [3] B. Vinhas, «Sanitary evaluation of large game hunted in Idanha-a- Nova County - Pilot study on evaluation of Sarcocystis spp. in muscular samples from large game harvested for human consumption.», Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, 2013.
- [4] G. Antunes, «Parasitismo muscular por Sarcocystis spp. e Cysticercus bovis (Taenia saginata) em bovinos da Região Autónoma dos Açores», Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade de Lisboa, 2014.
- [5] R. Fayer, D. H. Esposito, e J. P. Dubey, «Human infections with Sarcocystis species», *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 28, n. 1098–6618, pp. 295–311, 2015.
- [6] C. S. Poulsen e C. R. Stensvold, «Current status of epidemiology and diagnosis of human sarcocystosis», *J. Clin. Microbiol.*, vol. 52, n. 10, pp. 3524–3530, 2014.
- [7] D. Tappe, S. Abdullah, C. C. Heo, K. Kannan Kutty, e B. Latif, «Human and animal invasive muscular sarcocystosis in Malaysia - Recent cases, review and hypotheses», *Trop. Biomed.*, vol. 30, n. 3, pp. 355–366, 2013.
- [8] A. M. Husna Maizura, V. Khebir, C. K. Chong, A. M. Azman Shah, A. Azri, e S. Lokman Hakim, «Surveillance for sarcocystosis in Tioman Island, Malaysia», *Malaysian J. Public Heal. Med.*, vol. 12, n. 2, pp. 39–44, 2012.
- [9] M. Taylor, J. Boes, P. Boireau, F. Boué, M. Claes, A. J. Cook, e P. Dorny, «Development of harmonised schemes for the monitoring and reporting of Sarcocystis in animals and foodstuffs in the European Union», *Sci. Rep. Submitt. to EFSA*, n. 178, pp. 1–28, 2010.
- [10] S. Meistro, S. Peletto, M. Pezzolato, K. Varello, M. Botta, G. Richelmi, C. Biglia, E. Baioni, P. Modesto, P. Acutis, e E. Bozzetta, «Sarcocystis spp. prevalence in bovine minced meat: a histological and molecular study», *Ital. J. Food Saf.*, vol. 4, n. 2, pp. 85–87, 2015.
- [11] P. N. T. Narkwiboonwong, S. Choochumporn, C. Supalermongkonchai, S. Saiyud, «Acute Muscular Sarcocystosis in a Traveller, A Case Report»:
- [12] V. C. Harris, M. van Vugt, E. Aronica, G. J. de Bree, C. Stijnis, A. Goorhuis, e M. P. Grobusch, «Human Extraintestinal Sarcocystosis: What We Know, and What We don't Know», *Curr. Infect. Dis. Rep.*, vol. 17, n. 8, p. 42, 2015.

- [13] M. K. Arness, J. D. Brown, J. P. Dubey, R. C. Neafie, e D. E. Granstrom, «An outbreak of acute eosinophilic myositis attributed to human *Sarcocystis* parasitism», *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 61, n. 4, pp. 548–553, 1999.
- [14] K. Harvey, D. H. Esposito, P. Han, P. Kozarsky, D. O. Freedman, D. A. Plier, e M. J. Sotir, «Surveillance for travel-related disease-GeoSentinel Surveillance System, United States, 1997-2011.», *Morb. Mortal. Wkly. report. Surveill. Summ.*, vol. 62, n. 3, pp. 1–23, 2013.
- [15] D. H. Esposito, «Acute Muscular Sarcocystosis: An International Investigation Among Travelers Returning From Tioman Island, Malaysia, 2011-2012», *Clin. Infect. Dis.*, pp. 1401–1410, 2014.
- [16] D. Tappe, A. Stich, A. Langeheinecke, F. von Sonnenburg, B. Muntau, J. Schafer, e G. Slesak, «Suspected new wave of muscular Sarcocystosis in travellers returning from Tioman Island, Malaysia, May 2014», *Eurosurveillance*, vol. 19, n. 21, 2014.
- [17] D. H. Esposito, D. O. Freedman, A. Neumayr, e P. Parola, «Ongoing outbreak of an acute muscular Sarcocystis-like illness among travellers returning from Tioman Island, Malaysia, 2011-2012», *Eurosurveillance*, vol. 17, n. 45, pp. 2011–2012, 2012.
- [18] C. M. Italiano, K. T. Wong, S. AbuBakar, Y. L. Lau, N. Ramli, S. F. Syed Omar, M. Kahar Bador, e C. T. Tan, «*Sarcocystis nesebitti* Causes Acute, Relapsing Febrile Myositis with a High Attack Rate: Description of a Large Outbreak of Muscular Sarcocystosis in Pangkor Island, Malaysia, 2012», *PLoS Negl. Trop. Dis.*, vol. 8, n. 5, 2014.
- [19] P. A. H. O. Staff, P. N. Acha, e B. Szyfres, «Sarcocystosis», em *Zoonoses and Communicable Diseases Common to Man and Animals, Volumen 3*, 3rd ed., vol. III, n. 580, Pan American Health Organization, 2003, pp. 72–75.
- [20] Y. F. Lihua Xiao, Una Ryan, «Sarcocystis», em *Biology of Foodborne Parasites*, CRC Press, 2015, pp. 195–205.
- [21] J. P. Dubey, R. Calero-Bernal, B. M. Rosenthal, C. A. Speer, e R. Fayer, «Sarcocystosis in Nonhuman Primates», em *Sarcocystosis of Animals and Humans*, 2nd ed., 2016, pp. 179–181.
- [22] P. C. Beaver, R. K. Gadgil, e P. Morera, «Sarcocystis in man: a review and report of five cases», *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, vol. 28, n. 5, pp. 819–844, 1979.
- [23] D. Tappe, G. Slesak, J. V Perez-Giron, J. Schafer, A. Langeheinecke, G. Just-Nubling, C. Munoz-Fontela, e K. Pullmann, «Human Invasive Muscular Sarcocystosis Induces Th2 Cytokine Polarization and Biphasic Cytokine Changes, Based on an Investigation among Travelers Returning from Tioman

- Island, Malaysia», *Clin Vaccine Immunol*, vol. 22, n. 6, pp. 674–677, 2015.
- [24] J. P. Dubey, R. Calero-Bernal, B. M. Rosenthal, C. A. Speer, e R. Fayer, «Sarcocystosis in Humans (*Homo sapiens*)», em *Sarcocystosis of Animals and Humans*, 2nd ed., 2016, pp. 169–177.
- [25] G. Slesak, J. Schafer, A. Langeheinecke, e D. Tappe, «Prolonged clinical course of muscular sarcocystosis and effectiveness of cotrimoxazole among travelers to Tioman Island, Malaysia, 2011-2014», *Clin. Infect. Dis.*, vol. 60, n. 2, p. 329, 2015.
- [26] J. P. Balakrishna, G. Chacko, e M. T. Manipadam, «Glomerulopathy in a patient with sarcocystis infestation.», *Indian J. Pathol. Microbiol.*, vol. 56, n. 3, pp. 285–7, 2013.
- [27] M. L. F. Van Velthuisen e S. Florquin, «Glomerulopathy associated with parasitic infections», *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 13, n. 1, pp. 55–66, 2000.
- [28] N. Larbcharoensub, W. Cheewaruangroj, e P. Nitiyanant, «Laryngeal sarcocystosis accompanying laryngeal squamous cell carcinoma: case report and literature review.», 2011.
- [29] H. K. Amarasinghe, U. S. Usgodaarachchi, N. W. Johnson, R. Lalloo, e S. Warnakulasuriya, «Betel-quid chewing with or without tobacco is a major risk factor for oral potentially malignant disorders in Sri Lanka: A case-control study», *Oral Oncol.*, vol. 46, n. 4, pp. 297–301, 2010.
- [30] S. L. Peng, «Rheumatic manifestations of parasitic diseases», *Semin. Arthritis Rheum.*, vol. 31, n. 4, pp. 228–247, 2002.
- [31] S. M. Abdul-Rahman, S. M. Rashad, e M. A. Doma, «Human Muscle Sarcocystosis in Relation To Non-Specific Rheumatic Diseases and Rheumatoid Arthritis», *Egypt Rheumatol Rehab*, vol. 29, n. 5, pp. 743–753, 2002.
- [32] R. McLeod, R. N. Hirabayashi, W. Rothman, e J. S. Remington, «Necrotizing vasculitis and Sarcocystis: a cause-and-effect relationship?», *South.Med.J.*, vol. 73, n. 0038–4348 (Print) LA–eng PT–Case Reports PT–Journal Article PT–Research Support, Non–U.S. Gov’t PT–Research Support, U.S. Gov’t, P.H.S SB–AIM SB–IM, pp. 1380–1383, 1980.
- [33] J. N. Velásquez, C. Di Risio, C. B. Etchart, A. V. Chertcoff, N. Mendez, M. G. Cabrera, J. H. Labbé, e S. Carnevale, «Systemic sarcocystosis in a patient with acquired immune deficiency syndrome», *Hum. Pathol.*, vol. 39, n. 8, pp. 1263–1267, 2008.
- [34] M. Agholi, H. Heidarian, M. Moghadami, e G. Hatam, «First detection of acalculous cholecystitis associated with Sarcocystis infection in a patient with AIDS», *Acta Parasitol.*, vol. 59, n. 2, pp. 310–315, 2014.

- [35] J. E. Bennett, R. Dolin, e M. J. Blaser, «*Isospora belli*, *Sarcocystis* Species, *Blastocystis hominis* and *Cyclospora*», em *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 2015, p. 3904.
- [36] D. Liu, «*Sarcocystis*», em *Molecular Detection of Human Parasitic Pathogens*, 1st ed., Taylor & Francis, 2012, pp. 216–223.
- [37] S. B. Sankar Apurba Sastry, «*Sarcocystis* species», em *Essentials of MEDICAL PARASITOLOGY*, Ilustrada., 2014 JP Medical Ltd, Ed. 2014, pp. 135–139.
- [38] O. Djurković-Djaković, B. Bobić, A. Nikolić, I. Klun, e J. Dupouy-Camet, «Pork as a source of human parasitic infection», *Clin. Microbiol. Infect.*, vol. 19, n. 7, pp. 586–594, 2013.
- [39] J. P. Dubey, R. Calero-Bernal, B. M. Rosenthal, C. A. Speer, e R. Fayer, «Techniques», em *Sarcocystosis of Animals and Humans*, 2016, pp. 109–123.
- [40] Z. Xiang, X. Chen, L. Yang, Y. He, R. Jiang, B. M. Rosenthal, P. Luan, S. W. Attwood, Y. Zuo, Y. ping Zhang, e Z. Yang, «Non-invasive methods for identifying oocysts of *Sarcocystis* spp. from definitive hosts», *Parasitol. Int.*, vol. 58, n. 3, pp. 293–296, 2009.
- [41] H. A. Lingappa, «Foray of Cytologically Diagnosed Intramuscular Sarcocystosis-A Rarity», *J. Clin. Diagnostic Res.*, vol. 9, n. 5, pp. 11–12, 2015.
- [42] N. F. Crum-Cianflone, «Bacterial, fungal, parasitic, and viral myositis», *Clin. Microbiol. Rev.*, vol. 21, n. 3, pp. 473–494, 2008.
- [43] I. Ferreira, S. Martins, T. Reis, A. Vilares, A. Mendes, S. Cardoso, M. Costa, e M. Gargaté, «Triquinelose humana: estudo observacional em dois grupos populacionais expostos à infecção por *Trichinella* spp», *Bol. Epidemiológico_Inst. Nac. Saúde Doutor Ricardo Jorge*, pp. 20–22, 2014.
- [44] S. N. El-Beshbishi, N. N. Ahmed, S. H. Mostafa, e G. A. El-Ganainy, «Parasitic infections and myositis», *Parasitol. Res.*, vol. 110, n. 1, pp. 1–18, 2012.
- [45] «Guidelines on Clinical Management of Chikungunya Fever», *World Heal. Organ.*, 2008.
- [46] G. Moré, A. Pantchev, J. Skuballa, M. C. Langenmayer, P. Maksimov, F. J. Conraths, M. C. Venturini, e G. Schares, «*Sarcocystis sinensis* is the most prevalent thick-walled *Sarcocystis* species in beef on sale for consumers in Germany», *Parasitol. Res.*, vol. 113, n. 6, pp. 2223–2230, 2014.
- [47] B. Tessele, A. Vielmo, W. Panziera, D. C. Gomes, C. S. L. Barros, A. T. B. A. Vielmo, W. Panziera, D. C. Gomes, e B. C. S. L. Eosino-, «Miosite eosinofílica em bovinos abatidos para consumo humano», *Pesq. Vet. Bras.*, vol. 33, n. 11, pp. 1345–1348, 2013.

- [48] L. Vangeel, K. Houf, P. Geldhof, K. De Preter, J. Vercruysse, R. Ducatelle, e K. Chiers, «Different *Sarcocystis* spp. are present in bovine eosinophilic myositis», *Vet. Parasitol.*, vol. 197, n. 3–4, pp. 543–548, 2013.
- [49] L. Vangeel, K. Houf, P. Geldhof, H. Nollet, J. Vercruysse, R. Ducatelle, e K. Chiers, «Intramuscular inoculation of cattle with *Sarcocystis* antigen results in focal eosinophilic myositis», *Vet. Parasitol.*, vol. 183, n. 3–4, pp. 224–230, 2012.
- [50] R. Calero-Bernal, J. E. Pérez-Martín, D. Reina, F. J. Serrano, E. Frontera, I. Fuentes, e J. P. Dubey, «Detection of Zoonotic Protozoa *Toxoplasma gondii* and *Sarcocystis suis hominis* in Wild Boars from Spain», *Zoonoses Public Health*, n. November, p. n/a-n/a, 2015.