



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**ANISAQUIÁSE: REVISÃO DE UMA PARASITOSE EMERGENTE
CAUSADA POR ANISAKIS SPP**

Trabalho submetido por
Fernanda de Fátima Ramos Cunha
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Novembro de 2017



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**ANISAQUIÁSE: REVISÃO DE UMA PARASITOSE EMERGENTE
CAUSADA POR ANISAKIS SPP**

Trabalho submetido por
Fernanda de Fátima Ramos Cunha
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Professora Maria Guilhermina Moutinho

novembro de 2017

AGRADECIMENTOS

Começo por agradecer a toda a direção e docência do Instituto de Ciências da Saúde Egas Moniz, por me terem facultado esta oportunidade.

Um agradecimento especial à Professora Deolinda Auxtero, por ter sido a força motora que nunca desistiu de mim e por todo o apoio e incentivo oferecido.

À minha orientadora Professora Maria Guilhermina Martins Moutinho, pelo tempo disponibilizado por todo o apoio e incentivo e sobretudo pelas palavras doces e sábias oferecidas nos momentos mais difíceis. Um muito obrigado a ambas pelos valiosos comentários e correções cruciais neste meu trabalho.

Um grande obrigado a todos os farmacêuticos dos serviços farmacêuticos do hospital Egas Moniz, em particular à Doutora Ana Parola pelos conhecimentos transmitidos sobre farmacovigilância.

Um agradecimento especial por toda a amizade, paciência, ajuda e aconselhamento ao longo deste percurso à minha tia Fernanda Ramos. Por último, mas em primeiro lugar no meu coração aos meus filhos e marido José, pelo carinho e exemplo de generosidade diária.

De um modo geral, a todos os que, direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

A todos, o meu sincero obrigada.

RESUMO

Anisakis spp. são nemátodas que parasitam um grande número de organismos aquáticos, peixes e mamíferos marinhos e que são responsáveis pela anisaquíase (também conhecida anisaquidose). As alterações ecológicas resultantes do desenvolvimento econômico e humano, alteração dos comportamentos nomeadamente um incremento nas viagens, comércio, alteração e internacionalização dos hábitos de consumo alimentar, levam a que anisaquíase seja considerada uma zoonose emergente causada por este parasita.

Embora os hospedeiros definitivos sejam cetáceos, existem muitos outros hospedeiros intermediários como plâncton, peixes, cefalópodes e o homem como hospedeiro intermediário acidental. A infeção dos humanos ocorre pelo consumo de peixe ou cefalópodes crus ou quase crus que contêm larvas de *Anisakis* spp. na fase L3. A anisaquíase apresenta vários graus e manifestações diversas de ordem gástrica, intestinal, extra gástrica e alérgenos.

A emergência de casos e a descoberta de novas implicações deste parasita em casos de alergias a peixe e marisco, motivou este trabalho de revisão. Esta revisão reúne informação que permite conhecer melhor a anisaquíase, qual a origem e as implicações, o seu papel na reação imunológica a peixe e mariscos. Este incremento de casos na Europa, reflete a necessidade de fornecer mais informação aos profissionais de saúde e aos profissionais que lidam com a distribuição e confeção de alimentos suscetíveis de causar infeções por *Anisakis* spp.

Palavras-chave: *Anisakis* spp., nemátoda, zoonose emergente, anisaquíase

ABSTRACT

Anisakis spp. are nematode parasite common in a wide range of marine fish and mammals, that causes anisakiasis (also known as anisakidosis). Recent changes in ecological conditions due to human and economic development, new behaviors like increment of travelling, commerce, the modifications of food habits, make anisakiasis an emerging zoonosis due to a parasite.

However, its definitive host being cetaceans, the parasite has lots of intermediate hosts, like plankton, fish, cephalopods, and humans may be an accidental intermediate host. Human beings get infected by the consumption of raw or undercooked fish or seafood, that contains L3 third stage larvae of *Anisakis* spp. Anisakiasis presents a lot of symptoms mild and severe, gastric, intestinal and ectopic and allergic-type reactions.

The raising number of cases and the implication of this parasite in fish or seafood foodborne allergies, are the main cause that motivate this paper work. This review gathers insights about anisakiasis, and his role in immunologic reaction to fish or seafood. This increment of cases in Europe becomes crucial provide information to health professionals and all the professionals implicate in distribution/ cooking of aliments that may cause infections by *Anisakis* spp.

Key words: *Anisakis* spp., roundworm, emerging zoonosis, anisakiasis,

RESUMÉ

Anisakis spp. sont des nemátodes qui parasite un grand nombre d'organismes aquatiques, poissons, et mammifères de mer, et ils sont responsables de l'anisakiase (aussis connu par L'anisakidose). Les changements écologiques résultant du développement économique, le changement de comportements, à savoir un incrément des voyages, du commerce, le changement et l'internationalisation des habitudes de consommation alimentaires, transforme l'anisakiase dans une zoonose émergente causé par ce parasite.

Bien que les hôtes définitifs soient des cétacés, il existe beaucoup d'autres hôtes intermédiaires comme le plâncton, les poisson, les céphalopodes et l'homme devient un hôte intermédiaires accidentel. L'infestation de l'homme survient après la consommation de poisson ou céphalopode crues contenant les larves d'*Anisakis* spp. au stade L3. L'anisakiase présente plusieurs degrés e manifestations d'ordre gastrique, intestinal, extra gastrique, allergène.

L'emmergence de nouveaux cas et la découverte de nouvelles implications de ce parasite dans les cas d'allergies au poissons et au fruits de mer, a motivé ce travail de révision. Cette révision rassemble des informations qui permettent de mieux connaître l'anisakiase, son origine, ses implications, son rôle dans la réaction immunologique au poissons et fruits de mer. Cet incrément de cas en europe reflète le besoin de fournir plus d'informations aux professionnels de santé et a ceux qui travaillent avec les produits alimentaires susceptibles de causer une infection par *Anisakis* spp.

Mots-clés: *Anisakis* spp., nemátode, zoonose émergente, l'anisakiase,

ÍNDICE GERAL

RESUMO.....	1
ABSTRACT.....	3
RESUMÉ.....	5
ÍNDICE GERAL	7
ÍNDICE DE FIGURA	9
1. INTRODUÇÃO	11
2. CLASSIFICAÇÃO, MORFOLOGIA, DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA E CICLO DE VIDA	13
2.1 Classificação e Morfologia.....	13
2.2 Distribuição geográfica das diferentes espécies dos três tipos de <i>Anisakis</i> e respetivos hospedeiros.....	17
2.3 Ciclo de vida.....	20
3. EPIDEMIOLOGIA DE ANISAQUIÁSE	23
4. TIPOS DE ANISAQUIÁSE	25
4.1 Anisiquiáse gástrica.....	25
4.2 Anisiquiáse intestinal	28
4.3 Anisiquiáse alérgica.....	30
5. ANISAQUIÁSE E O SISTEMA IMUNOLÓGICO.....	31
6. TRATAMENTO.....	37
7. PREVENÇÃO	39
8. CONCLUSÃO	43
9. BIBLIOGRAFIA.....	45

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Imagem de larva L3 do género *Anisakis*

Figura 2. Imagem de microscopia de contraste de fase de um verme adulto *Anisakis paggiae*

Figura 3. Observação ao ME de *Anisakis* spp

Figura 4. Distribuição geográfica das diferentes espécies geneticamente identificadas do parasita *Anisakis* spp

Figura 5. Ciclo de vida de *Anisakis* spp

Figura 6. Imagem endoscópica com a visualização de uma larva de *Anisakis* spp com uma aderência firme e penetração da mucosa gástrica

Figura 7. Imagem endoscópica de infeção massiva por larva L3 visualização da mucosa edematosa

Figura 8. Imagens de larvas L3 com a visualização de diferentes estruturas morfológicas no microscópio ótico

Figura 9. Representação em gráfico circular da percentagem de anafilaxia atribuída a *Anisakis simplex* num período de seis anos num hospital espanhol

Figura 10. Representação gráfica da formação de um granuloma

Figura 11. Imagem de vísceras de pescada com uma infeção massiva por *Anisakis* spp

1. INTRODUÇÃO

Anisakis spp., são nemátodos marinhos que foram pela primeira vez descritos por Van Thiel num caso de infecção humana em 1960, na Holanda (Audicana MT, Kennedy MW, 2008). O autor em causa descreveu a presença deste nemátodo num exsudado intestinal de um paciente com uma dor abdominal aguda. Foi verificado à posteriori ser um parasita amplamente disseminado nos peixes, mamíferos marinhos e cefalópodes, e a parasitose humana passou a designar-se por anisakiase (Audicana MT, Kennedy MW, 2008).

A designação anisquidose é usada para denominar infecções causadas por qualquer espécie da família Anisakidae. Esta designação mais geral contempla ainda a anisakiase ou anisquiose, infecção parasitária do tubo digestivo causada por larvas L3 de *Anisakis* spp. (Ramos. P, 2011). Estes são parasitas do Filo Nematyhelminthes, da classe Nemátoda, da família Anisakidae, do género *Anisakis* spp. A anisquidose contempla também a Pseudoterranovose doença causada pelo género *Pseudoterranova* spp.(Hochberg NS, Hamer DH, 2010). Os casos conhecidos e descritos antigamente, estavam confinados a manifestações gastrointestinais ligeiras de evolução benigna e confinados geograficamente a países asiáticos (Audicana MT, Kennedy MW, 2008).

Hoje em dia com alterações dos ecossistemas, a globalização dos hábitos alimentares, a descoberta de novas manifestações clínicas e mais severas, tornou-se premente aumentar o conhecimento sobre este parasita.

2. CLASSIFICAÇÃO, MORFOLOGIA, DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA E CICLO BIOLÓGICO

2.1 Classificação e morfologia

Inicialmente nas décadas de 60 e 70, as espécies do género *Anisakis* spp. foram catalogadas segundo as diferenças existentes no estado adulto, largura e forma do ventrículos, forma e comprimentos das espículas dos machos e segundo o rearranjo das papilas na extremidade posterior do macho, estruturas visíveis na figura 2. As dimensões do verme são variáveis consoante a espécie e hospedeiro, já as larvas L3 representadas na figura 1, apresentam dimensões que podem variar entre 10 e 36 mm, apresentam uma cor branca e translúcida com estrias, esta diferença de cor permite uma primeira diferenciação em relação ao género *Pseudoterranova* (Reino, 2015).



Figura 1-Imagem de larva L3 do género *Anisakis* (Reino, 2015).

Ao nível da morfologia das larvas basearam a sua diferenciação no comprimento dos ventrículos, e na presença de uma espícula na extremidade posterior visível na figura 2 (Mattiucci S. and Nascetti G, 2006). Na figura 3 a larva L3 apresenta ainda estruturas como o poro excretor perto da abertura bucal que se reveste de particular importância na libertação de substâncias que facilitam a penetração nas mucosas dos hospedeiros.

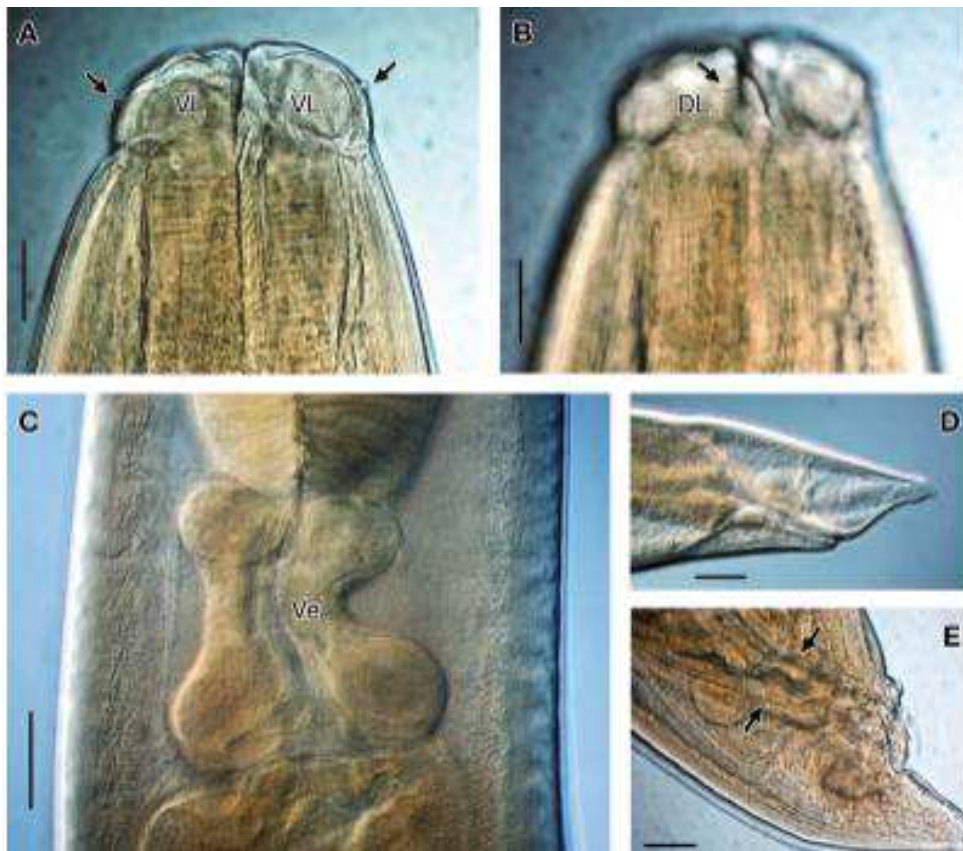


Figura 2- Imagem de microscopia de contraste de fase de um verme adulto *Anisakis paggiae*. (A) (B) papilas sensitivas localizadas na região anterior (VL) lábios ventro lateriais (DL) lábios dorsolaterais. (C) Ventrículo curto e em forma de violino (D) vulva na fêmea. (E) espículas copulatórias no macho . Escala = (A,B,E) 50 μ m, (C,D) 100 μ mI (Baptista-Fernandes *et al* 2017)

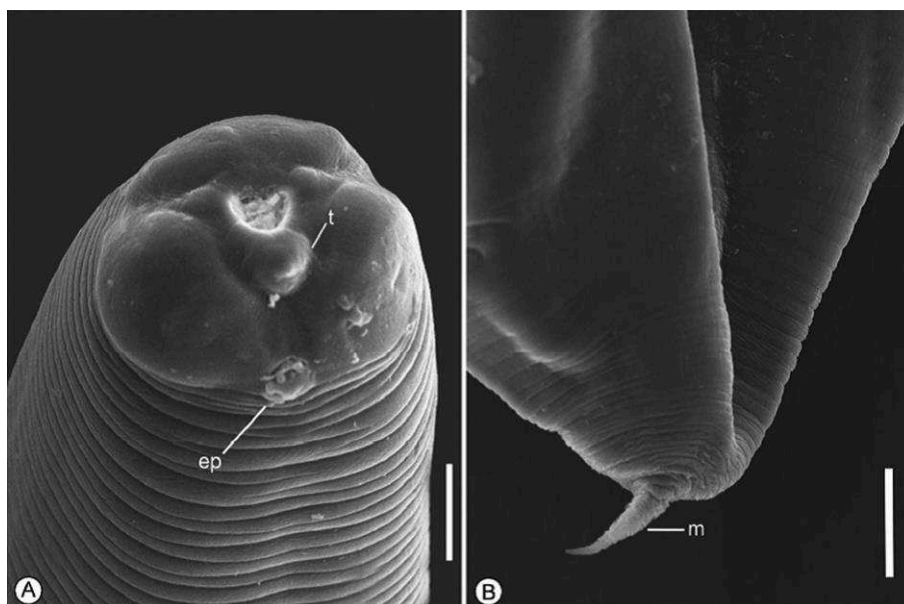


Figura 3 – *Anisakis* sp. (L3) observação ao ME com visualização de estruturas como t- abertura bucal; ep-poro excretor; m- espinha caudal. (adaptado de Fontenelle G *et al* 2016)

Nas duas últimas décadas, os desenvolvimentos de técnicas de genética molecular permitiram retificar a classificação inicial de Davey (1971) que se baseava apenas na morfologia e considerava válidas 3 espécies, *A. simplex*, *A. typica* e *A. physeteris*. Relativamente à taxonomia, ecologia e distribuição geográfica dos hospedeiros das diferentes espécies, distinguem-se nove espécies identificadas geneticamente: *A. simplex*, *A. pegreffii*, *A. simplex s.s.*, *A. berlandi* (ex *A. simplex* C), *A. typica*, *A. physeteris*, *A. brevispiculata* e *A. paggiae* (Mattiucci et al, 2006) (Mattiucci et al, 2009). Algumas destas espécies apresentam ligeiras diferenças morfológicas no estado larvar e adulto. No entanto só a análise genética permitiu comprovar que essas diferenças correspondiam a uma espécie diferente. Estas diferenciações apresentam um paralelismo com a história da evolução filogenética dos seus hospedeiros (Mattiucci S. and Nascetti G, 2006).

A. simplex desdobrou-se em *A. simplex s.s.*, *A. pegreffii*, *A. berlandi* (previamente designada por *A. simplex* C).

A. physeteris dividiu-se geneticamente em *A. physeteris* e *A. brevispiculata*. Existe ainda um grupo de espécies separado com *A. zypthidarum*, *A. paggiae*, *A. nascetti* (Mattiucci et al,2009).

Hoje em dia reconhecem-se 3 ramos principais de espécies do género *Anisakis* baseando se nas diferenças genéticas e morfológicas, esquematizadas na tabela 1, e existe ainda um pequeno grupo de espécies em estudo que não se insere nesta classificação (Mattiucci et al 2014). Além das diferenças morfológicas visíveis no estado larvar e adulto, foram efetuados estudos filogenéticos cruzando biomarcadores aloenzimáticos e sequências mitocondriais do gene *cox-2*. Ambas as análises genéticas apresentaram coerência entre si, e concordância com as diferenças morfológicas, e com a localização geográfica e evolução das diferentes espécies hospedeiras (Mattiucci S. and Nascetti G, 2006, EFSA).

Tabela 1 – Resumo dos 3 tipos de *Anisakis* spp. (adaptação de Mattiucci et al 2014)

	Tipo I	Tipo II	Tipo III
Diferenças morfológicas	Espículas compridas e finas e desiguais. Ventrículos mais compridos do que largos.	Espículas longas e finas, mas iguais ou muito semelhantes. Ventrículos longos, mas sem forma sigmoide.	Espículas largas e iguais. Ventrículos mais curtos e largos do que compridos.
Espécies	<i>A. pegreffi</i> , <i>A. simplex</i> , <i>A. berlandi</i> (ex <i>A. simplex</i> C)	<i>A. nascetti</i> <i>A. zypthidarum</i>	<i>A. physeteris</i> <i>A. brevispiculata</i> <i>A. paggiae</i> <i>A. typica</i>

2.2 Distribuição geográfica das diferentes espécies dos três tipos de *Anisakis* e respectivos hospedeiros:

▪ *Anisakis* Tipo I

A. simplex

Esta espécie pode ser encontrada desde o oceano Atlântico até ao círculo polar do ártico, no oceano Pacífico e na zona Oeste do mediterrâneo devido à migração de peixes pelágicos. Na costa portuguesa e espanhola do oceano atlântico encontra-se uma distribuição simpátrica que ocorre entre as morfoespécies *A. simplex s.s.* e *A. pegreffii*. No mar de Alborão existe especiação simpátrica que ocorre entre *A. simplex s.s.* e *A. berlandi*.

Apesar da ocorrência de zonas simpátricas entre as espécies deste grupo, e da existência de infecções mistas, a inexistência de espécies adultas F1 híbridas, demonstra o isolamento reprodutivo e um genótipo claramente diferenciado a nível nuclear (Mattiucci et al,2009).

A. pegreffii

É a espécie dominante no mar Mediterrâneo, amplamente disseminada nas espécies de peixes dessa área. Também aparece na região austral, na região leste do Oceano Atlântico sendo o seu limite superior geograficamente a costa da Península Ibérica. Apesar das áreas de distribuição geográfica serem bem distintas e afastadas apresentam uma homogeneidade genética. O estado adulto do parasita foi encontrado em 3 espécies diferentes de golfinhos (seu hospedeiro definitivo) e em 28 espécies de peixes e duas espécies de lulas como hospedeiros intermediários. Alguns dos mamíferos marinhos que são hospedeiros definitivos do *Anisakis pegreffii* são-no também do *A. simplex s.s.* na costa ibérica.

A. berlandi

A. berlandi tem uma distribuição geográfica variada e não confinada de forma contínua. A espécie no estado adulto foi encontrada em 3 mamíferos marinhos e o estado larvar em 5 espécies de peixes, também HI da *A. pegreffii* (Mattiucci et al,2009).

▪ ***Anisakis* Tipo II**

A. ziphidarum

Esta espécie foi identificada em baleias da costa Sul Africana, do Atlântico, e cetáceos do mar das Caraíbas. Apesar da ampla distribuição geográfica é responsável por uma baixa prevalência de infecções em alguns peixes.

Anisakis nascetti

Apenas foi detetado o estado larvar L4 em baleias da África do Sul e da Nova Zelândia, partilha uma distribuição simpátrica e relação genética mais similar com *A. ziphidarum*, e o estado larvar L3 partilha da morfologia Tipo I (Mattiucci et al ,2009).

▪ ***Anisakis* Tipo III**

A. typica

Esta espécie segundo os dados apurados encontra-se em águas mais quentes ou tropicais, como se verifica na figura 4. Encontrou-se no estado adulto em seis golfinhos das áreas que ocupa e em estado larvar em dez espécies de peixes. Apesar de se encontrar em águas quentes já foi identificada também em cetáceos e peixes no mediterrâneo, provavelmente devido à migração de hospedeiros intermediários através do canal de Suez.

A. physeteris, *A. brevispiculata*, *A. paggiae*

Estas espécies partilham características similares morfologicamente no seu estado larvar e características com algumas semelhanças genéticas tanto a nível nuclear como mitocondrial. (Mattiucci S. and Nascetti G,2009).

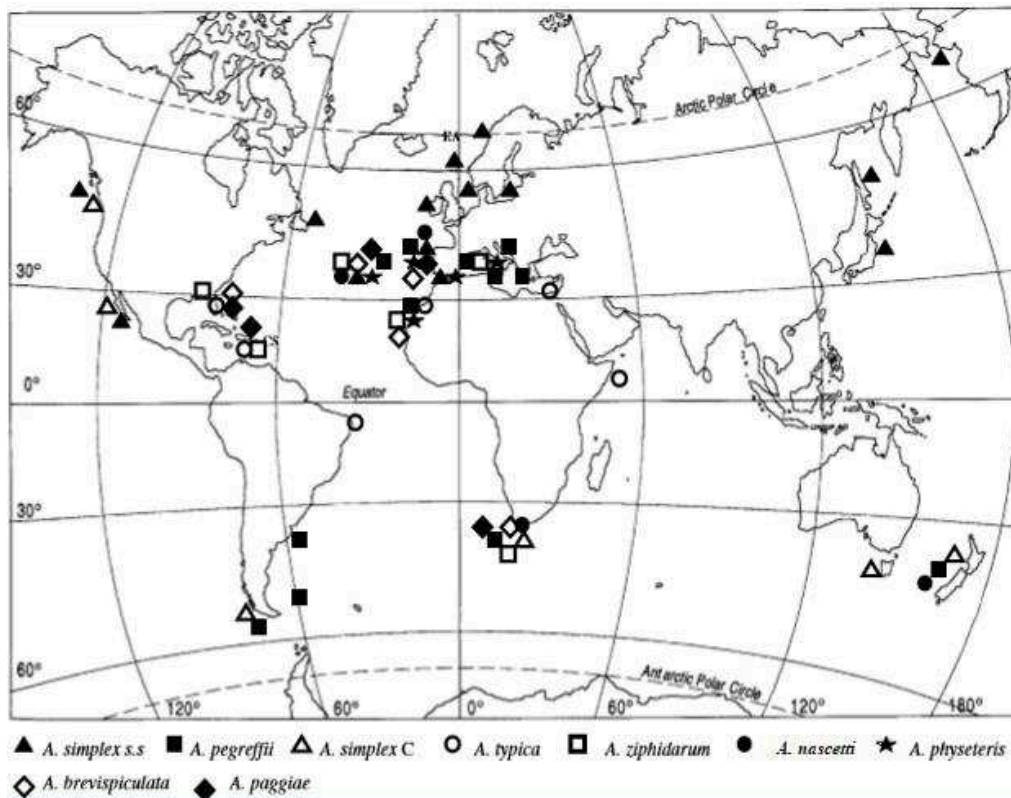


Figura 4: Distribuição geográfica das diferentes espécies geneticamente identificadas do parasita *Anisakis* spp. (adaptado de Mattiucci S. and Nascetti G, 2006)

A identificação da espécie envolvida em zonas simpátricas e em peixes com alto valor comercial ou com probabilidade elevada de ser consumido, reveste-se de particular importância. A identificação das espécies de hospedeiros definitivos e intermediários com maior probabilidade de infeção e qual a espécie de *Anisakis* spp. envolvida permite prever a probabilidade de infeção ao homem.

A precisa identificação de larvas de *Anisakis* é importante no diagnóstico da anisakuíase (Mattiucci S. and Nascetti G, 2006).

2.3 Ciclo De Vida

O verme adulto vive no trato gastro intestinal do seu hospedeiro definitivo nomeadamente nos diferentes mamíferos marinhos e cetáceos anteriormente descritos. Na figura 5 encontra-se o ciclo de vida do *Anisakis* spp. e a possível infecção que origina anisakuíase.

Após a cópula, a fêmea de *Anisakis* liberta ovos férteis e não embrionados, que são eliminados juntamente com as fezes dos mamíferos marinhos para a água (1). Na água, os ovos embrionam e formam-se as larvas L2. As larvas L2 eclodem dos ovos, tornam-se formas livres (2a) e são ingeridas por crustáceos onde evoluem para a fase L3 (2b). Os crustáceos podem servir de alimento a lulas e peixes (hospedeiros paratênicos pois não completam qualquer etapa do seu desenvolvimento, mas mantêm-se viáveis). Após a morte destes hospedeiros intermediários as larvas migram para os tecidos musculares dos peixes e lulas (4). As larvas L3 que se encontram nos tecidos musculares, mantêm-se infetantes para humanos e mamíferos marinhos. Nos mamíferos marinhos as larvas evoluem passando por duas mudas e desenvolvem-se em parasitas adultos que continuam a sua reprodução e o seu ciclo de vida (6).

O homem torna-se hospedeiro definitivo acidental ao consumir peixe, marisco, lulas, polvo cru ou mal cozinhado, que lhe causa anisakuíase, uma zoonose. (7)

A fase de infecção corresponde à larva na fase L3 que se encontra no tecido muscular de peixes e lulas. (4)

O diagnóstico é possível e pode ser feito por endoscopia gástrica visualizando as larvas que podem ter aproximadamente 2cm. (7)

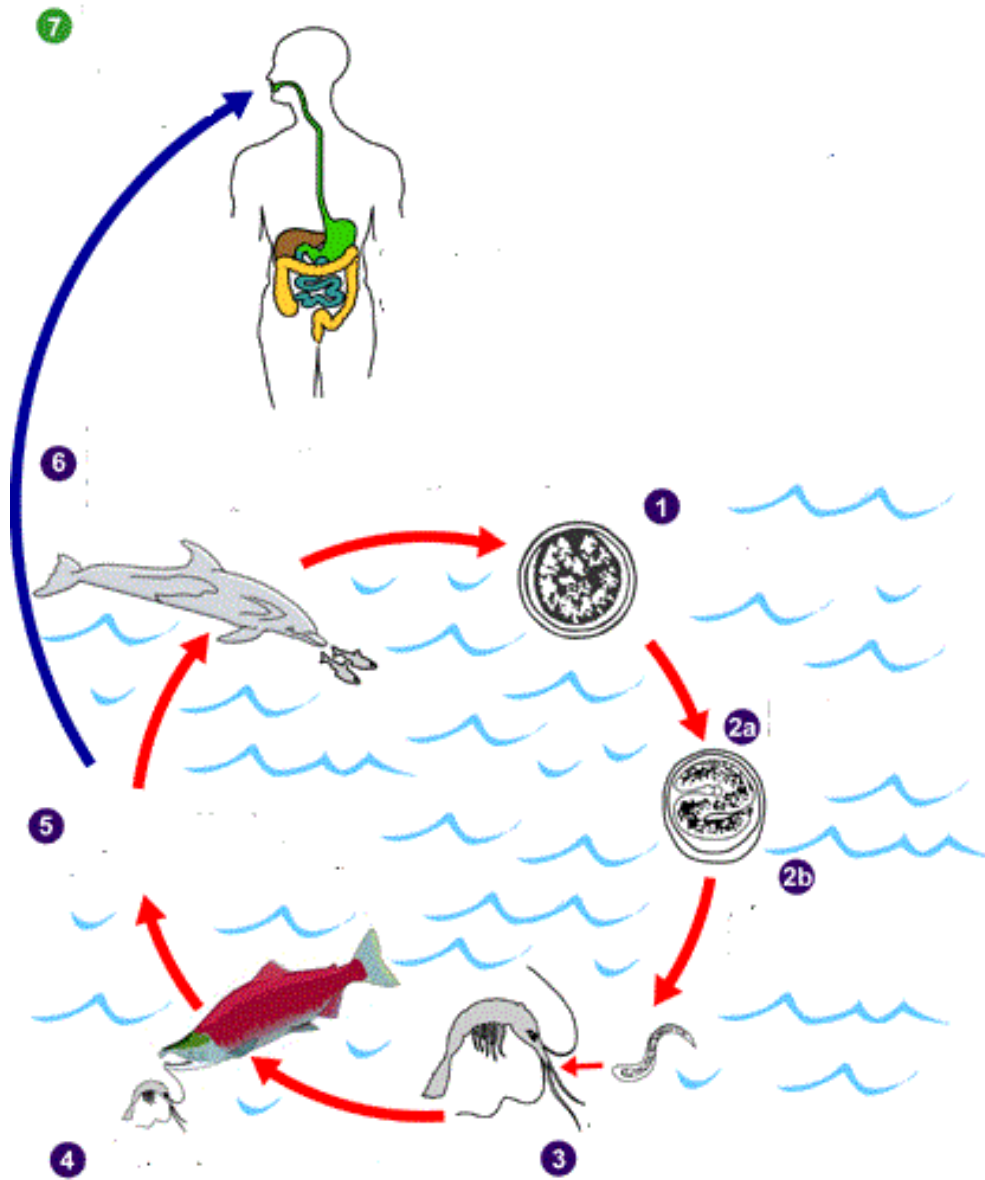


Figura 5 Ciclo de vida de *Anisakis* spp. (adaptada do site do CDC- Center for Disease Control and Prevention)

3. EPIDEMIOLOGIA DA ANISAKIASE

Estima-se que muitos milhões de pessoas pelo mundo estejam infetadas por uma ou mais espécies de nemátodas, que podem causar uma grande variedade de sintomas desde os mais inofensivos até mais severos, podendo ser, inclusivamente, letais. Estas zoonoses causam impacto na saúde, na produtividade e na economia (Audicana MT, Kennedy MW, 2008).

É necessário fazer a distinção entre zoonoses; anisakiase provocada unicamente pelo género *Anisakis* sp e anisakidose provocada por qualquer membro da família anisakiadae: *Anisakis* spp, *Pseudoterranova* sp e *Contracaecum* sp.

Este trabalho incide apenas nas zoonoses provocadas por *Anisakis* spp, que se designam por anisakiases e apresentam uma maior prevalência.

O primeiro relato de paciente com anisakiase ocorreu em 1960 por Van Thiel, na Holanda, após o consumo de arenque cru. Mais recentemente as espécies de *Anisakis* estão envolvidas numa série de doenças com sintomas gástricos, intestinais, manifestações ectópicas e síndromes alérgicas em humanos que consomem peixe/marisco/moluscos malcozinhados, ou que têm uma exposição profissional. (Hochberg NS, Hamer DH, 2010).

A maioria das anisakiases são originadas por espécies do complexo *Anisakis simplex* ou *Anisakis pegreffii*. Apesar de existirem nove espécies, só as referidas anteriormente estão validadas como provocando a zoonose anisakiase. A transmissão homem-homem não é possível. (Bao M *et al* 2017)

Poucas horas após a infeção por uma larva de *Anisakis* spp pode surgir uma dor abdominal forte acompanhada ou não por alguns ou todos os sintomas seguintes:

náuseas, vômitos e diarreia. Outros pacientes podem apresentar sintomas de alergia com maior ou menor severidade, basicamente uma reação gastroalérgica.

Atendendo a que muitas vezes estes sintomas são inespecíficos e de evolução benigna e rápida, provavelmente a anisaquíase estará subdiagnosticada.

Em Espanha cerca de 7700 a 8320 casos anuais de anisaquíase requerem cuidados médicos. Tradicionalmente, estes casos localizavam-se em países que consumiam peixe e outros moluscos crus ou malcozinhados: países nórdicos com o consumo de arenque cru ou malcozinhado, no Perú consomem peixe não cozinhado apenas marinado os ceviches, no Japão é tradição comer sushi e sashimi, e em Espanha alguns pratos tradicionais utilizam anchovas cruas e marinadas em vinagre.

A alteração ecológica do habitat dos seus hospedeiros, a distribuição geográfica alargada da espécie, a importação de hábitos de consumo alimentares de outros locais do globo, e os avanços em termos de metodologia de diagnóstico, são os motivos de um aumento do número de casos diagnosticados, embora se pense ser ainda uma estimativa inferior ao número de casos reais. (Bao M et al 2017).

Na costa portuguesa também vários estudos referenciaram ter encontrado várias espécies de peixes infetadas com *Anisakidae*, *Trachurus pictaratus* (carapau), *Merluccius merluccius* (pescada-do-atlântico) *Sardina pilchardus* (sardinha). Estes peixes são muito consumidos em Portugal. No peixe-espada-preto (*Aphanopus carbo*), na ilha da Madeira encontraram-se níveis de prevalência de infeção de 97,2% e em Lisboa a prevalência de infeção do carapau estudado foi de cerca de 51,4% (Borges, 2008; Costa et al., 2003). O fato de muitos dos peixes que consumimos e pertencentes à nossa costa marítima terem uma prevalência e de infeção elevada, a ocorrência de dois casos descritos este ano, deixam no ar a hipótese de também em Portugal haver um subdiagnóstico da anisaquíase.

4. TIPOS DE ANISAKIASE

A anisakiase pode ser dividida em três tipos; gástrica, intestinal e ectópica ou extra-gastrointestinal. A maioria dos casos 95% correspondem à forma gástrica, dos 5% restantes a maioria é intestinal e raramente ocorre o subtipo ectópico. (Shimamura Y, Muwnwella N, 2016)

4.1 Anisakiase gástrica

Os sintomas de dor abdominal podem ocorrer umas horas ou dias após o consumo de peixe com parasitas, este intervalo de tempo é justificado pela larva poder aderir ao estômago ou penetrar através do estômago ou do intestino. (Zanelli M, Ragazzi M, Fiorino S. *et al*, 2017)

Caso a anisakiase seja gástrica, pode ser detetada por endoscopia e fisicamente removida. Dois casos deste tipo foram descritos em Portugal no corrente ano. No primeiro, um paciente de 32 anos apresentou dor epigástrica vómitos, febres moderadas, sintomas com duração de uma semana. Os resultados laboratoriais mostraram leucocitose e após anamnese revelou ter consumido sushi recentemente. Foi realizada uma endoscopia verificando-se a presença de um parasita filiforme visível na figura 6 com aderência à mucosa gástrica, após retirar o parasita os sintomas do paciente cessaram imediatamente. Após análise microbiológica confirmou-se ser um *Anisakis* spp. (Carmo J, Marques S, Bispo M, *et al*. 2017).

O segundo caso refere-se a uma paciente de 43 anos admitida em urgência com; náuseas, dor epigástrica, diarreia, astenia, tensão arterial baixa (67/45mmhg), e com queixas de arrepios e frio. Apresentava uma erupção cutânea generalizada, mas mais

intensa nos membros inferiores. A anamnese não evidenciava alergias de qualquer tipo, apenas referência ao consumo de peixe-espada-preto grelhado.

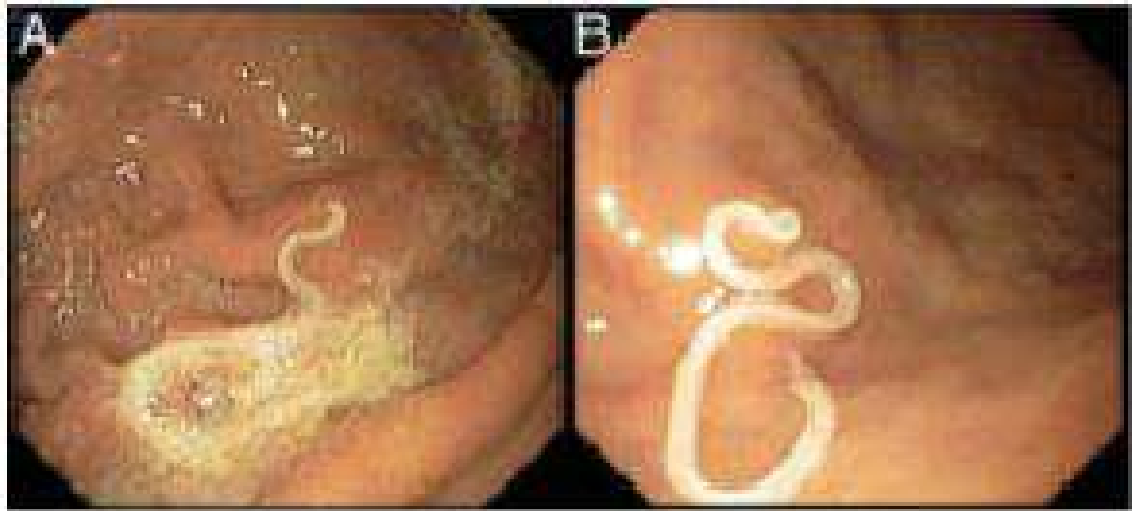


Figura 6- imagem A e B endoscopia com visualização de um parasita *Anisakis* spp. com uma aderência firme e penetração da mucosa gástrica. (Carmo J et al. 2017)

Os exames efetuados (eletrocardiograma, ecocardiograma, rx ao pulmão, ecografia abdominal) apresentavam-se normais. As análises ao sangue revelaram parâmetros normais à exceção de: uma anemia discreta, uma velocidade de sedimentação eritrocitária elevada e um aumento da proteína C reativa de 20,2mg/dl. Os resultados para a IgE foram inconclusivos, mas o uso de um antígeno de *A.simplex* revelou a existência de IgG específicas com valores 3 vezes superiores ao limiar estabelecido.

A endoscopia gástrica revelou um edema gástrico com uma infecção massiva de larvas *Anisakis* em múltiplos locais. Cerca de 140 larvas viáveis foram recolhidas por aspiração endoscópica, visível na figura 7 A e 7 B (Baptista-Fernandes et al 2017)

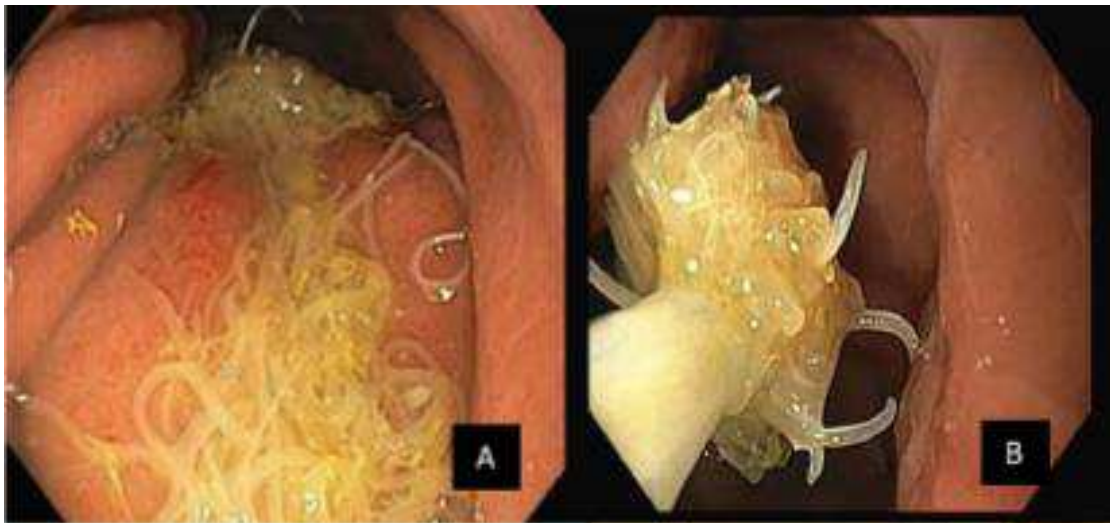


Figura 7 A e 7 B- imagem da infecção massiva por larva L3 e da mucosa edematosa obtida por endoscopia gástrica (Baptista-Fernandes et al 2017).

As larvas recolhidas foram fixadas e observadas ao microscópio ótico e medidas, o tamanho variava entre 3,5 x0,3 e 28.1x0,5 mm. Na figura 8 verificaram que as larvas tinham a estrutura morfológica típica dos nemátodos.

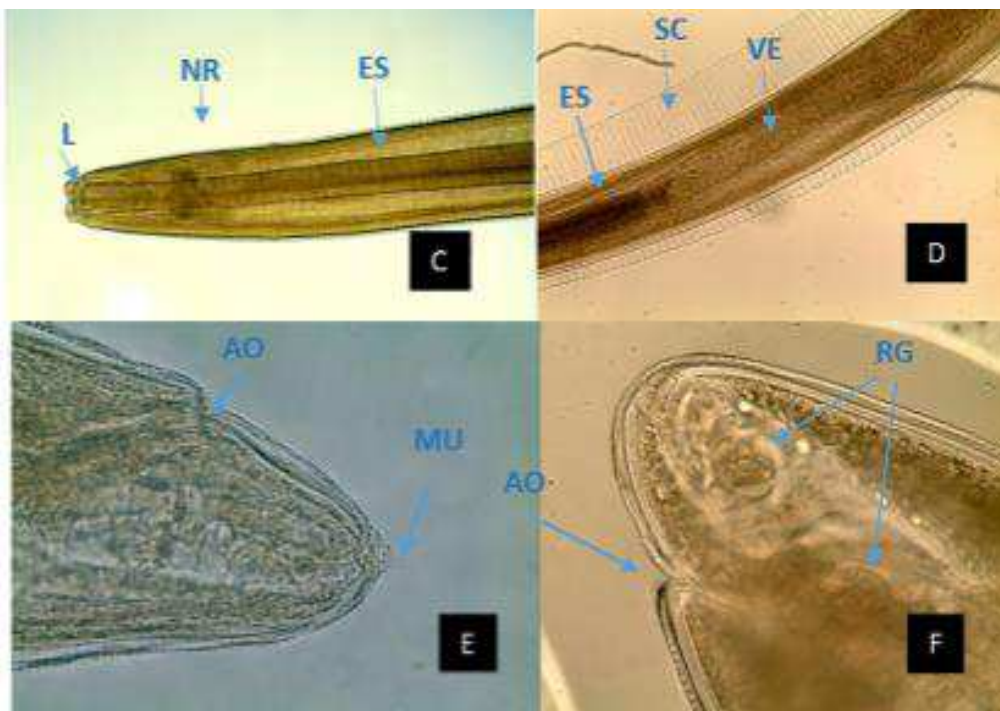


Figura 8- Imagens de larvas L3 com estruturas visíveis; L-abertura bucal NR-estrias visíveis ES-esófago SC- VE- ventrículos AO-orifício retal UM-espinha caudal RG-glândulas retais

O tratamento desta paciente consistiu na retirada das larvas por endoscopia e foi-lhe prescrito albendazol 400mg 2vezes ao dia durante 7 dias. Foi feito o seguimento da paciente por mais seis meses e verificaram as análises sanguíneas apresentavam valores normais e que não tinha havido mais episódios similares (Baptista-Fernandes 2017).

As complicações mais severas de anisaquíase gastrointestinal podem ocorrer quando há hematómeses, obstrução do intestino delgado, perfuração gastrointestinal e peritonite. É comum um quadro de febres baixas, leucocitose, a eosinofilia pode ocorrer. Estas complicações são raras, normalmente difíceis de diagnosticar, só após o exame histológico (posterior à intervenção cirúrgica de emergência) evidenciar a presença de larvas na submucosa é que se apercebem da causa de obstrução ou peritonite (Carbotta G *et al*, 2016).

4.2 Anisaquíase intestinal

Os sintomas desenvolvem-se mais tarde do que na forma gástrica, cerca de 5 dias após ingestão dos alimentos infetados e incluem: cólicas, dor abdominal difusa, náusea e vômitos.

Quando o quadro clínico é mais severo e intestinal, o granuloma que se forma pode mimetizar situações como: apendicites, diverticulites, colecistites, úlceras pépticas, carcinomas gastrointestinais que predispõe para a necessidade de intervenção cirúrgica. A retirada da larva nos casos gástricos é um tratamento efetivo e com reversão imediata dos sintomas, mas quando a forma de anisaquíase é intestinal, o diagnóstico é mais difícil pois os sintomas ocorrem passado algum tempo do consumo do alimento contaminado e o diagnóstico é muitas vezes feito após biópsia e avaliação histológica da gastroenterite eosinofílica. Nestas avaliações histológicas nem sempre é possível observar a presença de larvas, devido às fracas condições de viabilidade das mesmas no quadro de um processo inflamatório (Zanelli M, Ragazzi M, Fiorino S. *et al*, 2017).

Os critérios de diagnóstico não são uniformes nem totalmente fiáveis, mas pode ser útil basear-se em:

- Existências de dados clínicos compatíveis com anisakiase intestinal.
- Ingestão de peixe cru ou malcozinhado.
- Níveis elevados de Ig E específicas ou usar testes serológicos IgA/IgG.
- Presença de edema num segmento intestinal, distensão do intestino delgado visível num TAC.

A sensibilização dos clínicos e patologistas para o caso de anisakiase, poderá facilitar um diagnóstico correto e atempado sem necessidade de procedimentos invasivos como cirurgias desnecessárias.

Os casos de anisakiase intestinais fulminantes são normalmente originados por uma reinfeção ou reação alérgica inflamatória à larva ou às proteínas produzidas.

A larva viva, durante a invasão da mucosa liberta produtos de excreção/secreção parasitária (E/S), como o alergénio Ani s 1, provocando a anisakiase gastroalérgica (Moneo et al., 2000). Nestes casos de gastroalergia, em que há reação alérgica, mediada por IgE, com sintomatologia abdominal severa envolvendo urticária, angioedema e, anafilaxia, os vómitos e diarreia costumam ser tão severos que tornam a remoção gastroscópica do parasita desnecessária (Shimamura Y, Muwnwella N, 2016).

Cerca de 95% dos casos de anisakiase são gastrointestinais, sendo raros os casos ectópicos. No entanto, estudos referem a existência de casos de penetração larvar na faringe, língua, peito, cavidade peritoneal, gânglios linfáticos e pâncreas. (Nawa Y, Hatz C, *et al*, 2005).

4.3 Anisaquíase alérgica

O verdadeiro impacto de *A. simplex* como causa de síndrome alérgica aguda pode estar a ser subestimado devido à ausência de correlação temporal (por vezes, mais de 24 horas) entre a ingestão de peixe parasitado e a manifestação de sintomas alérgicos. Esta variabilidade está provavelmente dependente do tempo necessário para a invasão da mucosa digestiva e a secreção de alérgenos E/S pela larva viva. Esta situação traduz-se em elevada prevalência de casos de sensibilização a *A. simplex* em indivíduos saudáveis (Ramos P,2011). No estudo de sensibilização a *A. simplex* efectuado no Barlavento Algarvio, apesar de não terem sido observados casos de anisaquíase, a presença de anticorpos anti-Anisakis, traduz presumivelmente uma situação de sub-diagnóstico de reacções alérgicas provocadas por *A. simplex* (Nunes et al., 2003) ou reacções cruzadas (Moneo et al., 2000).

Tem havido um incremento dos casos de anisaquíase envolvidos em processos alérgicos e inflamatórios.

O diagnóstico de alergia a *Anisakis simplex* segue determinados critérios:

- História de consumo ou exposição a peixe
- Anti *A. Simplex* Ig E elevadas
- Hipersensibilidade Skin prick
- Ausência de reacção na pele às proteínas do peixe (Hochberg NS, Hamer DH,2010).

A hipersensibilidade num teste de reacção alérgica à picada (skin prick) com o alergeneo *Anisakis simplex*, e a ausência de reacção alérgica à proteína do peixe permite diferenciar entre a alergia ao peixe ou ao verme.

5. ANISAQUÍASE E O SISTEMA IMUNOLÓGICO

Anisakis simplex tem sido reconhecido como um dos mais importantes alérgenos dissimulados nos casos de adultos a sofrerem de urticária e anafilaxia. Há referências a estudos efetuados em Espanha com especial incidência no país basco (figura 9). Tal situação deve-se ao consumo de anchovas avinagradas muito frequente nessa zona (Audicana MT, Kennedy MW, 2008).

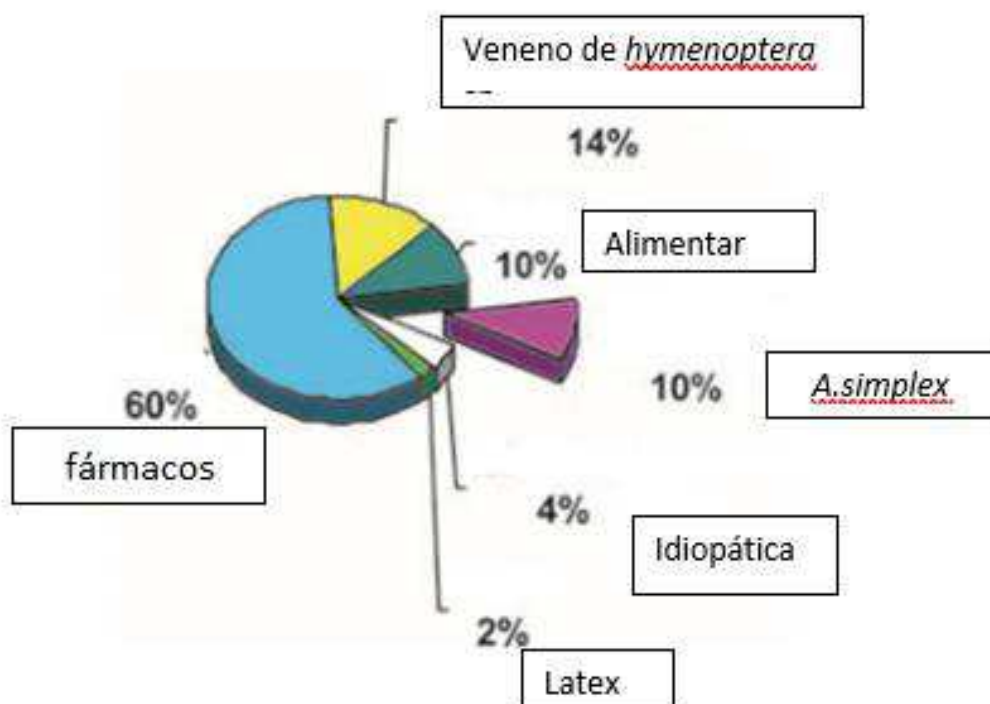


Figura 9 Representação da percentagem de anafilaxia atribuída a *Anisakis simplex* na revisão de 625 casos de anafilaxia, num período de seis anos num hospital do país basco (adaptada de Audicana MT, Kennedy MW, 2008).

No gráfico da figura 9, verifica-se que 60% dos casos de anafilaxia são causados por fármacos e que 10% dos casos de anafilaxia são causados por *Anisakis simplex*, percentagem idêntica à de casos de anafilaxia causada por todos os outros alimentos. Este facto denuncia uma possível prevalência de alergia por *Anisakis* superior à que seria expectável (Audicana, MT., Kennedy MW, 2008).

Em mais de 10% das anisaquíases gastrointestinais intestinais houve também acompanhamento de sintomatologia alérgica, e alguns estudos encontraram IgE anti-*Anisakis* em 10% da população saudável, sugerindo que um grande número de indivíduos não desenvolve qualquer manifestação clínica. (Anadón et al 2009).

As reações alérgicas estudadas apresentaram mecanismos complexos e respostas imunomoduladoras com vários recursos; citoquinas, mastócitos, IgE eosinofilia. Basicamente, a combinação da invasão dos tecidos pela larva L3 concomitantemente com a resposta imunitária do hospedeiro e as substâncias libertadas pelo parasita, desencadeiam a reação alérgica.

Normalmente, a maioria dos helmintas desenvolve mecanismos de sobrevivência que se traduzem no hospedeiro por reações imunes e crónicas. A anisaquíase é peculiar pois a infeção é maioritariamente transitória e em 90% dos casos basta uma só larva para poder transmitir infeção (Audicana MT, Kennedy MW, 2008).

A larva desenvolve-se e vive no estômago compartimentado e não glandulares dos seus HD, no do Homem tal não acontece devido à presença de ácido. Perante esta situação as larvas tentam adaptar-se e para evitar a acidez penetram na mucosa gástrica (Nieuwenhuizen NE, 2016).

A penetração na mucosa resulta de uma combinação da ação mecânica, de enzimas proteolíticas e de substâncias anticoagulantes, e não só, excretadas pelo poro excretor descrito anteriormente na morfologia. Todos estes fatores ajudam a explicar a

erosão e as lesões hemorrágicas existentes nos locais de aderência ou penetração do parasita.

A larva L3 morre em poucos dias no homem, segue-se posteriormente um período de cerca de 8 semanas em que esta fica rodeada por edema, necrose, inflamação, eosinofilia, linfócitos, mastócitos, e em última instância para proteger o hospedeiro do contacto direto com o agente patogénico forma-se um granuloma. A figura 10 representa a evolução do processo anteriormente descrito.

Quando o organismo não consegue eliminar o granuloma, poderá ocorrer anisaquíase crónica (Nieuwenhuizen NE, 2016).

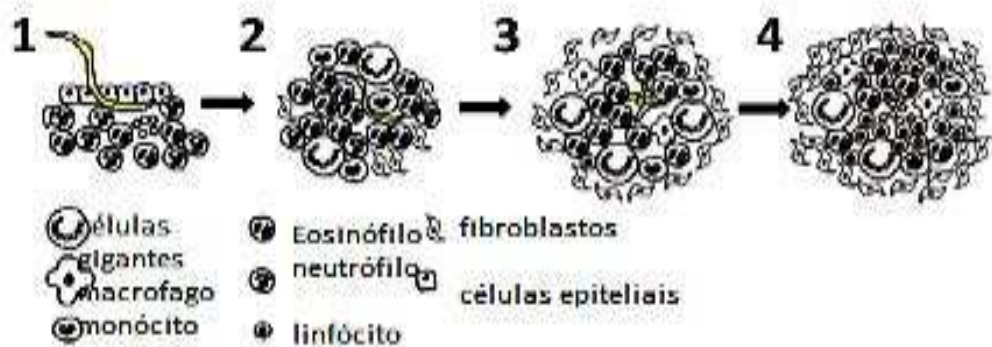


Figura 10- Representação gráfica da formação de um granuloma (Nieuwenhuizen NE, 2016).

Ao longo dos anos e após vários estudos imunológicos e moleculares foram descritas várias proteínas alergénicas produzidas pelo *Anisakis simplex*; (Ani s 1 a Ani s 12) (Audicana e Kennedy, 2008; Rodriguez-Perez et al., 2008) (Caballero et al., 2011; Kobayashi et al., 2011). Sete destes, são alergénios de excreção ou secreção parasitária

(E/S) e dois de origem somática, Ani s 2 e Ani s 3, que correspondem às proteínas paramiosina e tropomiosina, respetivamente. A tropomiosina está normalmente associada a reações de forte imunogenicidade.

Desconhecem-se as funções dos alergénios Ani s 10, Ani s 11 e Ani s 12. Ani s 1, o principal alergénio E/S de *A. simplex*, é altamente resistente ao calor (Moneo et al., 2000; 2005). Os alergénios Ani s 4, Ani s 5, Ani s 8 e Ani s 9 também são alergénios termoestáveis (Audicana e Kennedy, 2008; RodriguezPerez et al., 2008).

O alergénio Ani s13, tem vindo a ser estudado por apresentar características interessantes. Este alergénio é reconhecido pelas Ig E em 64.3% dos pacientes com sensibilidade alérgica e em 80.9% dos casos em pacientes com anisaquíase gastroalérgica. Num estudo efetuado recorrendo a técnicas de imunoblotting e ELISA verificou-se que Ani s13 é também um dos poucos alergénios que demonstrou não apresentar reatividade cruzada com o de outros nemátodos nomeadamente *Ascaris sp.*,. Estes dados indicam o Ani s13 como uma potencial ferramenta de diagnóstico mais específico (González-Fernández *et al.* 2015)

Nos processos de alergia causados por *Anisakis simplex*, estão também envolvidas, proteínas de choque térmico (HSPs 70), enolases, NO sintetases, ciclofilinas, NPA s- (proteína alérgica comum ao género nemátoda). Para a descoberta destes alergénios recorreu-se à análise sequencial de RNA da transcriptase, fez-se a comparação de alergénios putativos com outros já sequenciados e com atividade alérgica reconhecida. (Baird *et al.* 2016).

Uma das principais características das lesões inflamatórias são as infiltrações eosinofílicas, devido à libertação massiva de fatores quimotáticos, pelos linfócitos, mastócitos e basófilos. A eosinofilia sistémica é muitas vezes associada a doenças helmínticas.

A concentração de IL-13 também se encontra elevada e é responsável pela proliferação das células epiteliais que poderá estar associada aos movimentos gastrointestinais efetuados para desencadear a expulsão do parasita, tanto das formas larvares vivas como mortas.

A larva viva ou não, provoca reação e sintomas digestivos com diferenças na localização, a L3 viável e intacta origina mais frequentemente uma reação no duodeno, enquanto a larva (não intacta) mais facilmente origina sintomas intestinais e reações alérgicas.

Os processos de cozedura dos alimentos poderão inviabilizar a larva L3. No entanto, muitas das proteínas alergénicas referenciadas anteriormente são termo estáveis, o que explica a reação alérgica.

Num primeiro contacto, As IgM aumentam nas primeiras 24h e vão progressivamente diminuindo, após um mês as Ig A e IgE apresentam níveis elevados.

O potencial de hipersensibilidade em anisaquíase agudas é indicado pelo fato de os níveis IgE (mediados por IL4) para *Anisakis simplex* aumentarem muito em poucos dias, podendo desencadear uma anafilaxia exacerbada. (Audicana MT, Kennedy MW, 2008)

Nos casos de anisaquíases alérgicas agudas, foi feito o seguimento dos pacientes verificando os níveis de Ig E específicas, a sintomatologia e a dieta alimentar seguida. Este seguimento baseou-se nas alterações da dieta após o episódio agudo de alergia, nomeadamente a restrição do consumo de peixe, consumo exclusivamente de peixe previamente congelado e o consumo normal de peixe fresco. A diminuição de Ig E ao longo do tempo foi menor no grupo que continuou a consumir peixe e 33,3% deste grupo voltou a apresentar sintomatologia, urticária. Estes resultados indiciam que mesmo na ausência de episódios agudos de alergia a resposta imunitária aos produtos alérgenos do parasita se mantêm (Moneo, I, Carballeda-Sangiao N,2017).

A reação alérgica a *Anisakis* não é somente provocada pela ingestão, mas também pela manipulação e inalação de alergénios de *Anisakis* (Baird *et al* 2016). Há casos

descritos de trabalhadores que desenvolveram asma induzida, rinoconjuntivite e dermatites por manipularem peixe contaminado com *Anisakis* sp. (Nieuwenhuizen NE, 2016).

Há também novos dados que relacionam a anisakiasis com doenças com alterações linfocitárias das células T, em que as mucosas gástricas ou intestinais estão fragilizadas como é o caso da doença de Chrohn, ou determinados cancros. Não se percebe se a larva é um fator etiopatogénico dessas doenças ou se a fragilidade imunológica e das mucosas predispõe a que a larva penetre na mucosa, forme grânulos e desencadeie reações imunológicas e alérgicas.

Espanha tem tido um aumento de casos de anisaquíases, e concomitantemente de doença de Chrohn. Tendo-se verificado que os pacientes com doença de Chrohn apresentavam um aumento de Anticorpos anti-*Anisakis* comparando com o grupo de controlo. O aumento de casos de doença de Chrohn em Espanha é de tal ordem que coloca o país ao nível dos países nórdicos que tem uma tendência genética para tal. Atendendo aos casos de adultos diagnosticados tardiamente pois só apresentam sintomatologia vincada numa fase mais tardia da vida, esta seria uma putativa causa etiológica para a doença de Chrohn, a apurar (Benet C. *et al* 2017).

6. TRATAMENTO

O tratamento de anisakiase gástrica passa por uma extração endoscópica atempada do parasita, devendo ter-se o cuidado de verificar a completa remoção das larvas de todas as partes do estômago, para evitar uma inflamação gastrointestinal crônica.

O exame endoscópico deve ser minucioso visto haver uma tendência das larvas para se alojarem na curvatura e se dissimularem nas pregas gástricas edematosas ou de ficarem envolvidas na mucosa gástrica. (Shimamura Y, Muwnwella N, 2016)

A extração das larvas resolve a sintomatologia. Não existe terapêutica recomendada para anisakiase, no entanto, há algumas ligeiras evidências de que talvez o albendazol possa ser uma terapêutica efetiva: 400mg 2 vezes ao dia por períodos de 6 a 21 dias. Esta hipótese farmacológica poderá ser tida em conta, nos casos de forte suspeita de anisakiase, e com diagnóstico serológico compatível com essa suspeita (CDC).

Normalmente, os anti-helmínticos não são recomendados como terapêutica eficaz no tratamento de anisakiase (Hochberg NS, Hamer DH, 2010).

A atividade biocida de óleos essenciais tais como: *Origanum vulgare* L. *Lamiaceae*, *Cuminum cyminum* L. *Apiaceae*, *Lavender stoechas* L. *Lamiaceae*, foram estudadas em modelos animais para posterior utilização em terapêutica não convencional ou preventiva (Pérez M, Moll C. 2016).

O tratamento de primeira linha para a anisakiase intestinal, deve passar por terapêuticas de suporte direcionadas para a sintomatologia, nomeadamente com reposição de fluidos e sais minerais e fármacos que possam interferir na motilidade intestinal. Nos casos de anisakiase intestinal ligeira, a terapêutica de suporte que alivia a sintomatologia, associada ao facto de a larva L3 não conseguir sobreviver no homem e

ser normalmente expelidas de forma natural, serão um procedimento adequado evitando-se recorrer a procedimentos cirúrgicos desnecessários.

Nos outros casos de anisaquíase intestinal em que a severidade da sintomatologia possa passar por obstruções intestinais, peritonites e não existindo terapêutica farmacológica instituída terá de se recorrer a cirurgia (Shimamura Y, Muwnwella N, 2016).

O tratamento da anisaquíase alérgica varia consoante a sintomatologia, mas deverá passar sempre por um período de dieta restritiva em relação ao consumo de peixe fresco, após o episódio de alergia (Moneo, I, Carballeda-Sangiao N, 2017)

7. PREVENÇÃO

A prevenção nos casos de anisakiase é fácil de instituir com a educação da população em geral para os riscos implicados no consumo de alimentos potencialmente contaminados e malcozinhados, e quais os procedimentos a adotar para minimizar os riscos. A formação e educação dos profissionais que trabalham com peixe e o confeccionam também será um aspeto primário a considerar (Hochberg NS, Hamer DH,2010).

Os procedimentos de prevenção incluem:

- Monitorização das populações de peixes mais prováveis de estarem contaminados e serem consumidos malcozinhados.
- Inspeção visual para deteção de parasitas visíveis. Há referências de que a evisceração do peixe imediatamente após a captura impede a migração da larva para os tecidos musculares, evitando por consequência o seu consumo (Reino,2005).
- A evisceração imediata do peixe previne a migração da larva para os tecidos musculares do peixe normalmente usados no consumo humano (Figura 11).
- Embora os processos de defumação e de salga usados na conservação possam ser biocidas para as larvas de *Anisakis* sp, a eficácia é muito variável sendo necessário atingir altas temperaturas e concentrações de sal.
- Sempre que possível o peixe deve ser cozinhado a temperaturas de pelo menos 60° durante 1 min.

Anisaquíase: Revisão de parasitose emergente causada por Anisakis spp.

- O peixe que irá ser consumido cru ou malcozinhado deve sofrer um processo de congelação com uma temperatura -35°C durante 15 h ou caso seja congelado a cerca de -20°C por um período de 7 dias. A temperaturas inferiores de congelação pode diminuir-se o tempo necessário para matar todas as larvas ($-15^{\circ}\text{C}/96\text{h}$; $-20^{\circ}\text{C}/60\text{h}$; $-30^{\circ}\text{C}/12\text{h}$; $-40^{\circ}\text{C}/9\text{h}$) (adaptado da consulta de EFSA).



Figura 11- Viscera de peixe (pescada) com uma infecção massiva por *Anisakis*. (adaptado ICES).

O organismo europeu responsável pela segurança alimentar (EFSA) recomenda e financia estudos sobre o tema, com especial ênfase em:

- Tratamentos ou métodos de inativação dos parasitas nos produtos de consumo humano.

- Efeitos da passagem deste parasita por vários hospedeiros.
- Efeitos dos diferentes métodos de aquicultura na prevalência de *Anisakis* spp
- Base de dados e monitorização da distribuição geográfica, sazonal, prevalência, localização anatómica do parasita que possa apresentar relevância para a saúde pública.

8. CONCLUSÃO

A anisakuíase era até há bem pouco tempo uma zoonose parasitária rara, confinada a países (Peru, Japão, Coreia, países Escandinavos, Espanha) onde há tradição de consumo de pratos de peixe malcozinhos. No entanto, a globalização de hábitos e tradições alimentares tem disseminado a anisakuíase a países onde tradicionalmente não havia casos. A população não está habituada à prevenção pois não é da sua tradição cultural, os profissionais de saúde e da área alimentar, desses países onde a zoonose se torna emergente também não estão sensibilizados para o diagnóstico de anisakuíase. Estima-se que haja muitos mais casos do que os que são habitualmente diagnosticados.

A globalização de consumo de peixe malcozinhado, e o desenvolvimento de técnicas de diagnóstico genéticas e moleculares que permitem uma melhor identificação e diagnóstico, tem originado um incremento de casos diagnosticados, apesar da forte suspeita de muitos casos subdiagnosticados.

Nos casos de sintomatologia compatível com qualquer tipo de anisakuíase, deve ser pedido um diário alimentar detalhado, para despiste de consumo de peixe malcozinhos.

O diagnóstico recorrendo a técnicas serológicas e moleculares está disponível e deve ser usado para despiste, evitando assim cirurgias desnecessárias quando manifestações sintomáticas de anisakuíase mimetizam situações clínicas mais graves.

A anisakuíase gástrica é tratada com a remoção da larva. No tratamento da anisakuíase intestinal, pode-se tentar a terapêutica de suporte e caso a severidade dos sintomas justifique proceder a tratamento cirúrgico. A anisakuíase alérgica terá tratamento diferenciado consoante a sintomatologia apresentada seja edema, urticária,

anafilaxia. A possibilidade da anisaquíase alérgica estar relacionada com doenças autoimunes como a asma e a doença de Chrohn deve ser aprofundada.

Em Portugal, a sensibilização para este tema ainda está a dar os primeiros passos, aquém de países com proximidade geográfica e cultural como Espanha e Itália onde existe mais informação e protocolos estabelecidos.

A sintomatologia de náuseas, vômitos, diarreias, urticária ligeira, levam muitos utentes a recorrer ao aconselhamento do seu farmacêutico, que informalmente poderá tentar perceber se houve ou não consumo de alimentos suspeitos de ter *Anisakis* sp, e referir a necessidade de o doente relatar esse consumo ao seu médico.

Os farmacêuticos devidamente informados e alertados que intervenham na área das análises clínicas podem também estar atentos a dados laboratoriais consistentes com suspeições de anisaquíase.

O farmacêutico nas suas várias vertentes profissionais pode e deve alertar os outros profissionais para a hipótese de anisaquíase quando haja suspeita de tal.

Atendendo à quantidade de informação disponível com o desenvolvimento de técnicas de diagnóstico molecular e imunológico, à possibilidade de envolvimento deste parasita em situações mais graves e crónicas ou até poder ser etiologia de patologias, aliado ao fato de Portugal ser um dos países com maior consumo de peixe a nível mundial. Penso ser necessário estudos nacionais mais profundos sobre o tema e um alerta aos profissionais de saúde.

9. BIBLIOGRAFIA

Ahmed M, Ayoob F, Kesavan M, Gumaste V, Khalil A. (2016 Nov) Gastrointestinal Anisakidosis - Watch What You Eat. *Cureus*. 860:2-8.

Anadón, AM., Romarís, F., Escalante, M., Rodríguez, E., Gárate, T., Cuéllar, C., Ubeira, F.M (2009 Jun) The *Anisakis simplex* Ani s 7 major allergen as an indicator of true *Anisakis* infections. *Clin Exp Immunol*. 3:471-8.

Audicana MT, Kennedy MW. (2008 Apr) *Anisakis simplex*: from obscure infectious worm to inducer of immune hypersensitivity. *Clin Microbiol Rev.*, 21:360-79.

Baird, F.J., Su, X., Aibinu, I., Nolan, M.J., Sugiyama, H., Otranto, D, et al. (2016 Jul). The *Anisakis* Transcriptome Provides a Resource for Fundamental and Applied Studies on Allergy-Causing Parasites. *PLoS Negl Trop Dis* 10 1:1-17

Bao, M. et al. (2017 Jan) Assessing the risk of an emerging zoonosis of worldwide concern: anisakiasis. *Scientific report* 7: 4369

Baptista-Fernandes, T., Rodrigues, M., Castro, I., Paixão, P., Pinto-Marques, P., Roque, L., Belo, S., Ferreira, PM., Mansinho, K., Toscano C. (2017 Nov) Human gastric hyperinfection by *Anisakis simplex*: A severe and unusual presentation and a brief review. *Int J Infect Dis*. 2017 64:38-41.

Benet-Campos, C., Cuéllar, C., García-Ballesteros, C., Zamora, V., Gil-Borrás, R., Catalán-Serra, I., López-Chuliá, F., Andreu-Ballester, JC. (2017 Apr) Determination of Anti-*Anisakis Simplex* Antibodies and Relationship with $\alpha\beta$ and $\gamma\delta$ Lymphocytes Subpopulations in Patients with Crohn's Disease. *Dig Dis Sci*. 4: 934-943.

Bouree, P., Paugam, A., Petithory, JC(1995 Feb) Anisakidosis: report of 25 cases and review of the literature. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2:75-84

Brunet et al. (2017 May) Molecular diagnosis of *Pseudoterranova decipiens* s.s in human, France *BMC Infectious Diseases* 17:397

Bucci, C., Gallotta, S., Morra, I., Fortunato, A., Ciacci, C., Iovino, P., (2013 May) Anisakis, just think about it in an emergency!

International Journal of Infectious Diseases 17,1071-1072

Carbotta, G., Laforgia, R., Milella, M., Sederino, MG., Minafra, M., Fortarezza, F., Piscitelli, D., Palasciano, N.,(2016 Nov-Dec) Small bowel obstruction caused by Anisakis and Meckel's diverticulum: a rare case. *G Chirurgical*, 6:281-283

Carmo, J., Marques, S., Bispo, M., et al. (2017 Mar) Anisakiasis A growing cause from abdominal pain. *BMJ Case Rep* doi:10.1136/ bcr-2016-218857

Castellanos, JA., Tangua, A.R., Salazar, L. (2017 Aug) *Anisakidae* nematodes isolated from the flathead grey mullet fish (*Mugil cephalus*) of Buenaventura, Colombia. *Int J Parasitol Parasites Wildl.* 3: 265-270.

Dadar, M., Alborzi, A., Peyghan, R., Adel, M. (2019 Apr-Jun) Occurrence and Intensity of Anisakid Nematode Larvae in Some Commercially Important Fish Species in Persian Gulf. *IranJ Parasitol.* 2: 239-246.

Fontenelle, G., Knoff, M., Felizardo, NN., Torres, EJ., Matos, ER., Gomes, DC., São Clemente, SC. (2016 Oct-Dec) Anisakid larva parasitizing *Plagioscion squamosissimus* in Marajó Bay and Tapajós River, state of Pará, Brazil. *Rev Bras Parasitol Vet.* 4:492-496.

Gómez-Rincón, C., Langa, E., Murillo, P., Valero, MS., Berzosa, C., López, V. (2014 May) Activity of tea tree (*Melaleuca alternifolia*) essential oil against L3 larvae of *Anisakis simplex*. *Biomed Res Int.*, 1-6

Hochberg, NS., Hamer, DH. ,(2010 Oct)Anisakidosis: Perils of the deep. *Clin Infect Dis.*7:806-12.

Ito, Y., Ikematsu, Y., Yuzawa, H., Nishiwaki, Y., Kida, H., Waki, S., Uchimura, M., Ozawa, T., Iwaoka, T., Kanematsu, T. (2017 Jan) Chronic Gastric Anisakiasis Presenting as Pneumoperitoneum *Asian J Surg.* 1:67-71.

Pérez, M., Moll C., López,G. (2017) Evaluation of different Mediterranean essential oils as prophylactic agents in anisakidosis, *Pharmaceutical Biology*, 55 :456-461

Mattiucci, S., Fazii, P., De Rosa, A., Paoletti, M., Megna, AS., Glielmo, A., De Angelis, M., Costa, A., Meucci, C., Calvaruso, V., Sorrentini, I., Palma, G., Bruschi F, Nascetti G. (2013 Mar) Anisakiasis and gastroallergic reactions associated with *Anisakis pegreffii* infection, *Italy. Emerg Infect Dis.*3:496-9

Mattiucci, S. and Nascetti, G. (2006 Mar) Molecular systematics, phylogeny and ecology of anisakid nematodes of the genus *Anisakis* Dujardin, 1845: an update. *Parasite, Journal Parasitology*, 13: 99–113

Mattiucci, S., Paoletti, M., Colantoni, A., Carbone, A., Gaeta, R., Proietti, A., Frattaroli, S., Fazii, P., Bruschi, F., Nascetti, G. (2017 Aug) Invasive anisakiasis by the parasite *Anisakis pegreffii* (Nematoda: *Anisakidae*): diagnosis by real-time PCR hydrolysis probe system and immunoblotting assay.*BMC Infect Dis.*, 17:530.

Mattiucci, S., Paoletti, M. & Webb, S.C. *Anisakis nascettii* n. sp. (2009 Nov) (Nematoda: *Anisakidae*) from beaked whales of the southern hemisphere: morphological description, genetic relationships between congeners and ecological data. *Syst Parasitol.* 74 :199-217

Matsuura, H., Moritou, Y. (2017 Apr) Gastric anisakiasis. *Image QJM.* 4: 251

Mehrdana, F., Buchmann, K. (2017 Jun) Excretory/secretory products of anisakid nematodes: biological and pathological roles. *Acta Vet Scand.* 23:42-59

Moneo, I., Carballeda-Sangiao, N., González-Muñoz, M. (2017 May) New Perspectives on the Diagnosis of Allergy to *Anisakis* spp. *Curr Allergy Asthma* 5:17-27.

Nawa, Y., Hatz, C., Blum, J. (2005 Nov) Sushi delights and parasites: the risk of fishborne and foodborne parasitic zoonoses in Asia. *Clin Infect Dis.* 9:1297-303.

Nieuwenhuizen, N.E. (2016 Mar) Anisakis-Imunology of a foodborne parasitosis *Parasite Immunol.* 38548-38557

Ramos, P. (2011 Dez). *Anisakis* spp. em bacalhau, sushi e sashimi: risco de infecção parasitária e alergia. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias.* 87-97

Sakanari, JÁ., McKerrow, JH. (1989 Jul) Anisakiasis. *Clin Microbiol Rev.* 3:278-84.

Shimamura, Y., Muwanwella, N., Chandran, S., Kandel, G., Marcon, N. (2016) Common Symptoms from an Uncommon Infection: Gastrointestinal Anisakiasis. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2016, 5176502

Šimat, V., Miletić, J., Bogdanović, T., Poljak, V., Mladineo, I. (2015 Dec) Role of biogenic amines in the post-mortem migration of *Anisakis pegreffii* (Nematoda: Anisakidae Dujardin, 1845) larvae into fish fillets. *Int J Food Microbiol.* 2:179-214

Valero, A., Romero, MC., Gómez-Mateos, M., Hierro, I., Navarro, MC. (2015 Aug) natural products: Perspectives in the pharmacological treatment of gastrointestinal anisakiasis *Asian Pac J Trop Med.* 8:612-617

Zanelli, M., Ragzzi, M., Fiorino, S., Foroni, M. (2017 May). An italian case of intestinal anisakiasis with presurgical diagnosis? Could this parasite represent an emerging disease. *Pathol Res Pract.* 5:558-564

Outras fontes:

Reino, L.M. (2015) Controlo sanitário de parasitas de peixes nas pescarias do Atlântico. (tese não publicada). Universidade de Aveiro

- CDC-Base de dados do CDC Centers for Disease and Prevention

-WHO – World Health Organization

- EFSA- European Food Safety Authority 2010

ICES- International Council For The Exploration Of the Sea

