

COMPROMETIMENTO HEPÁTICO NO DECURSO DA INFEÇÃO PELO VIH E POR ALGUMAS PARASITOSE

A. MELIÇO-SILVESTRE, SARAIVA DA CUNHA

Departamento de Doenças Infecciosas. Hospitais da Universidade de Coimbra.

Faculdade de Medicina de Coimbra. Coimbra

RESUMO

O fígado é um órgão frequentemente atingido no decurso das infeções sistémicas. A infeção pelo VIH, com o seu cortejo de infeções e tumores oportunistas e algumas parasitoses, como a amebíase, o kala-azar, a hidatidose, a bilharziose e a fasciolíase apresentam quadros clínicos com comprometimento hepático que procurámos sistematizar de forma necessariamente abreviada.

SUMMARY

Hepatic involvement in HIV infection and in some human parasitoses

During the course of systemic infections, the liver is an organ which is frequently involved. The pathology of the human immunodeficiency virus with all its infections, opportunistic tumours and some parasitoses, such as amebiasis, kala-azar, hidatidosis, schistosomiasis and fascioliasis, evolve into hepatic compromise. This development is what we attempt to summarise.

O fígado está frequentemente atingido no decurso de doenças sistémicas de natureza muito diversa, imunoinflamatória, neoplásica, metabólica e também infecciosa. Se por vezes, como sucede nas hepatites víricas, ele é o local privilegiado de infeção, já na maioria das circunstâncias o compromisso hepático acompanha o de outros órgãos e sistemas, este porventura até com consequências mais gravosas para o doente. Com esta revisão pretendemos abordar alguns aspectos da lesão hepática no decurso da infeção pelo VIH e de algumas parasitoses.

PARTE I – FÍGADO E SIDA

A epidemia da SIDA continua a avançar inexorável pese embora toda a conjugação de esforços a nível mundial.

É o progressivo declíneo do sistema imunitário, na exposição do Homem à pleiade de infeções, de vírus a

protozoários, de fungos a bactérias, nesta permanente dialéctica, em que os novos conhecimentos lançados na literatura científica condicionam as classificações, em dinâmica contínua e permanente, fonte de uniformização de critérios.

Conhecimentos actuais apontam para uma impressionante dinâmica do vírus, com elevados níveis de replicação (cerca de 10 biliões de partículas víricas/dia), mesmo nos períodos até aqui considerados como de fase latente. Com o *turnover* dos CD4 em relação directa contra esta dinâmica de agressividade vírica, verifica-se uma progressiva destruição da arquitectura do nódulo linfático, a perda de resposta imunitária *cell-mediated* e o consequente aumento de níveis de viremia plasmática. E com a deteriorização dos níveis de CD4 são as complicações infecciosas a tornarem-se particularmente comuns e evidentes¹.

No entanto, sabe-se já hoje, que os potentes antiretro-

víricos conseguem interromper a forte replicação vírica, mas o facto desta dinâmica existir em diferentes compartimentos do organismo, põe questões difíceis de ultrapassar, quando a pressão antivírica é levantada, dada a sua replicação nos santuários específicos, que no entanto só contribuem com menos de 1% do total dos níveis plasmáticos do vírus.

É que estes mais novos dados do conhecimento científico reúnem dificuldades de interpretação, nas correlações evidentes que estudos como o MACS (*Multicenter AIDS Cohort Study*) já tinham estabelecido, associando o nível das cargas víricas superiores a 100 000 cópias/ml com o risco onze vezes maior de progressão, nesses casos, para a clínica da SIDA².

E o fígado a marcar uma função específica muito importante, nesta dinâmica da própria proliferação vírica VIH, como reservatório próprio, ou no envolvimento^{3,4} do fígado com as infecções oportunistas e as neoplasias componentes da SIDA⁵.

Várias são as causas de doença hepática nestes doentes, das hepatites víricas às doenças granulomatosas, das lesões vasculares à acção dos fármacos hepatotóxicos, sem deixar de referir os dados não tão específicos ou que se relacionem com excesso de ingestão de drogas^{6,7}.

São as manifestações hepáticas e biliares frequentes e severas, nos elevados índices de alteração das provas biológicas observadas em cerca de dois terços do número total dos casos.

É que no decurso da Infecção VIH poderemos descrever diversas manifestações hepáticas e biliares, desde as patologias observadas em estadios iniciais, mesmo não ligados à infecção VIH, como as hepatites víricas crónicas e as hepatopatias alcoólicas, às hepatopatias já mais directamente relacionadas com a SIDA, mas ainda precedendo os estádios de imunossupressão profunda, como são os exemplos das hepatopatias medicamentosas e de localizações hepáticas de tumores ou de tuberculose, e, posteriormente, as lesões hepáticas das infecções oportunistas da SIDA, quando os CD4 já se posicionam a menos de 200/mm³.

As hepatites víricas crónicas B, C e D, isoladas ou concomitantes, são patologias cada vez mais frequentes da morbidade e mortalidade dos VIH positivos.

Relativamente ao vírus da hepatite G, de transmissão parenteral, não está provado até hoje que seja nem causa de hepatopatia, nem causa de agravamento das hepatopatias associadas⁸.

Segundo algumas estatísticas, demonstra-se que 90% dos VIH positivos tem anticorpos anti-HBs, com os toxi-

codependentes e.v. apresentando uma prevalência entre 60 a 80%, assim como com os hemofílicos, representando os homossexuais valores entre 30 e 80%, em contraste com a população caucasiana de prevalências entre 3 a 14%. Já os valores do AgHBs nos VIH positivos oscilam entre os 5 e 10%, enquanto que na população em geral se cifram nos 0.3%⁹.

É de notar que a infecção prévia pelo VIH favorece a passagem à cronicidade da infecção VHB, verificando-se variações significativas nesta evolução para a cronicidade, consoante sejam VIH positivos ou VIH negativos. Em estudos realizados em populações de homossexuais, verificou-se que o DNA do HBV é significativamente superior nos VIH positivos, onde é muito menos frequente a paragem espontânea da replicação VHB. É que a replicação do VHB aumenta nas situações de imunossupressão, quer medicamentosa quer por seroinfecção por VIH, que, só por si, agrava o prognóstico da resposta da hepatite crónica B aos tratamentos antivíricos e em especial ao interferão α .

Contudo ainda é controverso o efeito do VIH na gravidade da hepatopatia crónica, já que, se as lesões histológicas resultam em especial da resposta imunitária celular em relação com os AgHBs, AgHBc, AgHBe expressos nos hepatócitos, nos casos de imunossupressão pelo VIH resultaria uma diminuição da actividade da hepatite crónica B, sendo certo que, em estudos descritos na literatura, os valores das transaminases e a actividade histológica da hepatite se revelaram conseqüentemente mais baixos. Mas, a estes resultados não se reconhece unanimidade, já que em outros estudos realizados em populações homossexuais VIH positivos e VIH negativos, se verificou igual *score* de actividade histológica (*score de Knodell*) das hepatites crónicas¹⁰.

No entanto, a imunodepressão induzida pelo VIH, pode vir a favorecer a reactivação do VHB, com o seu reaparecimento, quer nos casos que entretanto se tinham tornado Anti-HBe-positivos, quer mesmo em alguns AgHBs-negativos, situações clínicas estas que podem vir a desencadear hepatite fulminante nos VIH positivos, com provável efeito citopatogénico directo do VHB.

Também o vírus da hepatite delta, que é um vírus defectivo e que portanto necessita da presença do VHB para se replicar, e que pode apresentar-se como uma co-infecção ou uma super-infecção, quando sobrevem num indivíduo já com uma infecção crónica pelo VHB ou VHC, se considera responsável por hepatopatias habitualmente graves, se em simultaneidade com a infecção VIH. Mas, como na quase totalidade destes indivíduos se

associa a co-infecção com dois ou mais destes vírus, como é o caso dos toxicodependentes e.v., não está ainda determinado qual o peso relativo de cada um destes vírus, isolados ou simultaneamente, no agravamento da situação clínica¹⁰.

A infecção simultânea com o vírus da hepatite C e do VIH modifica a história natural da hepatite crónica C, com significativa diminuição do tempo estimado de evolução da infecção VHC para cirrose.

A infecção simultânea favorece a transmissão sexual do VHC, que nos casos VIH negativos é excepcional e também a transmissão fetal do VHC habitualmente também muito rara. No entanto, outros estudos serão necessários para se determinar se o VHC afecta ou não directamente a transmissão perinatal¹¹.

É que a infecção crónica pelo VHC é de grande importância epidemiológica nos VIH positivos, onde atinge prevalências de 17%, ao contrário dos casos detectados nos dadores de sangue que não atinge os 1%. Infecção pelo VHC, cuja prevalência difere significativamente em função dos grupos de risco, com valores que ultrapassam os 70% nos toxicodependentes e hemofílicos, ao contrário dos 8 a 15% registados nos homossexuais⁹.

E, nestes casos de infecção pelo VHC nos VIH positivos, a mais rápida evolução para a cirrose^{12,13} acompanha-se de marcada fibrose centrolobular¹⁴, do próprio aumento da proliferação do VHC¹⁶ e da detecção de um maior número de variantes víricas¹⁵. É portanto alta a incidência da cirrose por hepatite e hepatopatia colestática¹⁷ particularmente nos politransfundidos.

No diagnóstico da infecção por VHC o teste RIBA de confirmação pode, em particular nos estadios VIH IV-CDC, revelar-se indeterminado, apesar da maioria das vezes se encontrar associado a uma viremia positiva do VHC, detectada por PCR, o que deve ser tido sempre em consideração na análise clínica¹⁸.

O vírus da hepatite G (VHG) (aparentado à família dos *Flavivírus*) tem sido detectado em doentes com hepatite de origem indeterminada, sendo frequente a infecção associada às hepatites crónicas B ou C. No entanto, novos estudos são necessários para tentar determinar o papel patogénico do VHG, sendo certo que as lesões hepáticas observadas nos doentes infectados simultaneamente pelo VHC e VHG não são mais graves que nos doentes infectados isoladamente pelo VHC.

No contexto mais geral da infecção pelo VIH, há certa patologia hepática que se associa frequentemente com excesso de ingestão de álcool, que, logo que suspenso, condiciona só por si uma diminuição dos valores das

transaminases.

Nas hepatites crónicas B activas, nos casos VIH positivos, a eficácia do interferon a está diminuída, enquanto que com a lamivudina (3TC) se observa uma inibição da replicação do VHB, sem contudo se poder excluir o risco do aparecimento de resistências^{20,21}.

Em relação à zidovudina, não se observa qualquer efeito benéfico suplementar quando associada ao interferon a, apesar da sua acção inibidora da polimerase do VHB. Deste modo, desde que se verifique uma activa replicação do VHB associada a fraca actividade histológica, é lógica a abstenção terapêutica. Contudo, em certos casos de maior actividade admite-se, a utilização do interferon nos estadios precoces da infecção VIH nos casos de fraca replicação viral ou pela lamivudina em estadios de imunossupressão.

Em situações clínicas de hepatite crónica D e devido à gravidade destas hepatites nos VIH positivos e da provável eficácia das terapêuticas, é de prescrever interferon a em doses fortes de 9 milhões de unidades três vezes por semana²².

Nos casos de Hepatite C e imunodeficiência, verificaram-se em certos estudos, resultados semelhantes em populações de VIH positivos com CD4 superiores a 350mm³ versus VIH negativos, enquanto que em outros trabalhos se descreve o sucesso da terapêutica pelo interferon a na hepatite crónica C, nos casos de CD4 mais elevados²³.

As interações entre o interferon e os inibidores da protease estão a ser objecto de estudos mais aprofundados, sendo no entanto referido na literatura a deteriorização do *status* HCV, nos casos de regimen com inibidores da protease, apesar da melhoria observada dos parametros directamente relacionados com a infecção VIH^{24,25}.

As propostas de vacinação contra a hepatite B variam de posições mais alargadas, assentes no conceito de alto risco destes doentes se poderem tornar portadores crónicos (30-33% nos VIH positivos ao contrário da prevalência nos VIH negativos que é de 6%), a indicações mais específicas nas populações de maior risco, como os toxicomanos e.v., os homossexuais activos, as mulheres com DSTs ou com mais de um parceiro nos últimos seis meses, ou co-habitantes ou com contactos sexuais com os portadores HBsAg.

No geral, observa-se uma resposta serológica positiva em mais de 90% dos adultos jovens, com 80 a 95% de eficácia clínica, e os *non-responders* detectam-se mais frequentemente nos homens com idade superior a 40 anos, nos fumadores e/ou obesos.

Mas nos VIH positivos a resposta está substancialmente diminuída e assim o CDC aconselha a determinação dos anticorpos nos 1-6 meses depois da última dose da vacina, considerando-se níveis protectores os iguais ou superiores a 10 SRU/ml. Nos casos de não resposta, devem os VIH positivos receber 1-3 doses adicionais, seguindo a estratégia que se baseia na observação de resposta serológica positiva em 30-50% dos adultos classificados como *non-responders*.

Contudo aconselha-se que nas situações em que não se detectam os marcadores do VHB, ou seja em cerca de 10% dos VIH positivos, é aconselhada a vacinação contra a hepatite B antes da diminuição da taxa dos linfócitos CD4, tendo em consideração que deste modo se torna mais eficaz¹⁹.

Na infecção pelo vírus citomegálico o tracto gastrointestinal é a localização extrarretiniana mais frequente, atingindo 5 a 10% dos doentes com critérios de SIDA.

O atingimento hepático é relativamente raro (1%), se bem que se detectem alterações histológicas em 25 a 35% dos casos clínicos e muitos dos autores admitem ser esta a patologia que mais frequentemente é a causa de alterações bioquímicas da função hepática. Na análise histológica podem-se detectar inclusões nucleares e citoplasmicas, características de infecção por VCM, nas células epiteliais biliares, endoteliais, de Kupffer e nos hepatocitos⁷.

Muito menos frequentemente outros vírus podem desencadear lesões hepáticas, como os casos de hepatite herpética, excepcional no decurso da evolução da SIDA, do Epstein Barr, só descrito em crianças, e infecções generalizadas por adenovirus, com necrose hepática maciça.

Estão descritas formas citolíticas, com hipertransaminemias, aumento da γ GT e/ou das fosfatases alcalinas, após terapêutica com análogos dos nucleosídeos, zidovudina, didanosina, lamivudina, zalcitabina, estavudina e antiproteasicos (indinavir, ritonavir, saquinavir)²⁶⁻²⁸.

Também medicamentos como o ketaconazol, isoniazida, e pirazinamida, podem ser causa de hepatites graves no decurso da evolução VIH.

Nos casos de localização hepática de infecções oportunistas, os padrões mais frequentemente encontrados são do tipo granulomatoso, com sinais de colestase, com granulomas por vezes incompletamente estruturados, de pequeno tamanho, não se observando os infiltrados linfocitários densos, nem células gigantes multinucleares, nem a necrose caseosa ou hialina²⁹.

Em certas situações de infecção de causa fúngica, parasitária ou mesmo bacteriana, detectaram-se micro-

abscessos ou mesmo abscessos hepáticos.

No contexto das infecções bacterianas, as mais frequentemente identificadas, são as de causa micobacteriana, quer tuberculosa, quer por *Micobacterium avium intracelular*, *M. xenofi* ou *M. kansasii*, apresentando a forma de granulomas não caseosos com macrófagos espumosos, detectando-se grande quantidade de bacilos, quando por infecção por *M. avium* intracelular, e pouco numerosos quando provocados por infecção por *M. tuberculosis*, não só nos granulomas como na amalgama de histiócitos espumosos ou nas células de Kupffer isoladas.

Também no decurso da infecção VIH se podem registar, se bem que raramente, abscessos de outra etiologia, como o provocado pelo *Staphylococcus aureus* e o *Corynebacterium jeikeium*.

São também muito numerosas as infecções fúngicas que podem causar lesões hepáticas, como os casos de *Cryptococcus neoformans*, do *Histoplasma capsulatum*, da *Candida albicans*, do *Coccidioides immitis*, do *Aspergillus* e da *Nocardia brasiliensis*, e por parasitas como o *Toxoplasma gondii*, muito raro, a *Leishmania donovani*, casos de pneumocistose extrapulmonar com lesão atingindo o fígado, ou os *Cryptosporídios* e *Microsporídeos Encephalitozoon cuniculi* e o *Strongyloides stercoralis*, raramente localizados ao fígado²⁹.

A esteatose, muito frequente nos estádios tardios da infecção VIH, de causa ainda desconhecida, mas para a qual se apontam várias circunstâncias favorecedoras, como a infecção pelo VHC, o excesso de álcool, a própria nutrição parenteral, a infecção das células hepáticas pelo VIH, doenças do metabolismo dos lípidos induzidos pela infecção VIH, como a hipertrigliceridemia e mesmo os tratamentos antiretrovíricos^{3,4,30}.

Também se descreveram síndromes como os do *red fingers*, onde à infecção pelo VIH e também pela hepatite C, se associam manifestações vasculares como arterite, principalmente de localização cerebrovascular, aneurisma arterial e/ou formação acelerada de lesões arterioscleróticas, que alguns autores relacionam com perturbações imunológicas associadas com a crioglobulinemia³¹.

Também raramente e nos casos de coinfeção pelo VIH e pelo VHC, se descreveram casos de *Human Immunodeficiency Virus-Associated Nephropatie* (VIHAN), com lesões graves de glomerulopatia, anomalias tubulointestinais e rápida falência renal progressiva³².

A sobrecarga hepática em ferro com evolução para a fibrose hepática também é frequentemente descrita no decurso da infecção VIH, que pode ser resultante da co-infecção pelo VHC, como também do concomitante consumo de bebidas alcoólicas, das múltiplas transfusões sanguíneas e da própria terapêutica antiretroviral³³.

A angiomatose bacilar também se detecta em biópsias hepáticas nos doentes com SIDA, com dilatação do espaço perisinusoidal de Disse, onde o aspecto quístico caracteriza uma peliose, e se observa hiperplasia das células de Kupffer e anomalias ultraestruturais das células endoteliais sinusoidais.

Em certos casos a peliose relaciona-se com infecção por *Bartonella henselae*, ou por *Bartonella quintana*, bacilos gram-negativos aparentados com as Rickettsias, detectando-se aspectos histológicos de endotelite, com a presença de linfócitos em contacto com as células endoteliais. E se bem que os vírus como o VIH podem infectar directamente as células sinusoidais hepáticas, as endoteliais, as macrofágicas e os hepatócitos, não foi contudo ainda demonstrado qual o papel desta infecção na génese das lesões hepáticas observadas^{3,4,34}.

Também no decurso da infecção VIH se descrevem casos de patologia biliar como colangites e colecistites alitiásicas, frequentemente associadas e provavelmente devidas ao mesmo mecanismo.

Nas colangites, as dores abdominais são frequentemente intensas, em percentagem superior aos 80%, acompanham-se de febrícula em mais de 50% dos casos e apesar da icterícia ser rara, inferior a 1%, apresentam sinais biológicos de colestase constante, com valores de fosfatases alcalina seis vezes superior ao limite normal.

Os exames imagiológicos referem dilatação das vias aéreas biliares intra e extra-hepáticas ou, em 80% dos casos, espessamento e aspecto irregular das paredes das vias biliares, semelhante ao observado na colangite esclerosante primitiva.

Uma particularidade de referir na colangite da SIDA é a dilatação frequente da via biliar principal, a montante de uma estenose papilar referida em cerca de 70% dos casos.

A observação do criptosporídeo, do microsporídeo (*Enterocytozoon binensi*), do *Septata intestinalis* e do VCM, levanta hipóteses de acção causal destes agentes, o que ainda não está definitivamente demonstrado na etiopatogenia das colangites. É no entanto forte a suspeita clínica sobre o VCM, tendo em conta o seu tropismo biliar e vascular, mas fica ainda por demonstrar, se a acção de drogas anti CMV são de facto eficazes nestes casos de colangite no decurso da infecção VIH³⁵.

A esfínterectomia endoscópica quando em situações de estenose papilar, revelou-se de particular interesse clínico, na diminuição da situação algica, mas não parece ser eficaz na sobrevida, que na maioria dos doentes não ultrapassa os oito meses seguintes ao diagnóstico da colangite, ou porque por um lado esta situação clínica tem de facto um aparecimento tardio ou porque o seu diagnóstico não é assim geralmente precoce.

É frequente a lesão biliar no decurso das colangites da SIDA, assim como infecções associadas por bacilos gram negativos como as Salmonelas ou Klebsielas, sendo contudo a indicação de colecistectomia muito rara e reservada aos casos de sinais clínicos de colecistite aguda.

Refere-se por último, a acção iatrogénica, por vezes até de falência hepática, das drogas, nestes casos tão evidentes da plurimedicação, os doentes infectados com o vírus da imunodeficiência humana.

PARTE II – PARASITOSE HEPÁTICAS

O fígado parece ser um órgão atractivo para muitos parasitas, que ali permanecem ou por ele circulam durante as suas fases de migração tecidular sem que provoquem qualquer dano clinicamente aparente, ou que então nele se alojam causando intensa destruição tecidular que pode chegar a por em risco a vida do doente. As doenças parasitárias que mais frequentemente cursam com atingimento hepático enumeram-se no Quadro I.

Quadro I – Doenças parasitárias com comprometimento hepático*

Provocadas por Protozoários

Amebíase
Malária
Tripanossomiase
Kala-Azar
Toxoplasmose

Provocadas por Helminthas

Bilharziose
Hidatidose
Toxocaríase
Capilaríase
Estrongiloidíase
Fasciolíase
Ascaridíase
Clonorquíase
Opistorquíase
Gnatostomíase

* Raramente pode também responsabilizar-se a Filariase, a Criptosporidíase e a Microsporidíase

A relevância clínica e a distribuição geográfica das diferentes parasitoses hepáticas são muito dissemelhantes³⁶, motivo que nos levou a ponderar uma abor-

dagem mais sistematizada apenas daquelas com maior incidência no território nacional.

AMEBÍASE

O protozoário causador da amebíase, a *Entamoeba histolytica*, é um agente patogénico exclusivo dos humanos e de alguns primatas que sob a forma de trofozoíto invade a mucosa cólica, estando na origem da disenteria amebiana. Esporadicamente, a doença intestinal pode seguir-se a disseminação das amebas pela circulação portal com a possibilidade de localização hepática, de que resulta a formação do abscesso amebiano. O parasita transmite-se por via fecal-oral habitualmente através da ingestão dos quistos presentes na água ou nos alimentos. A transmissão venérea, através de contacto fecal-oral, é também uma realidade.

Consequentemente, é uma patologia predominante em países com deficientes estruturas de sanidade ambiental. Anualmente estima-se que ocorram cerca de 40 milhões de casos de colite e de outras manifestações extra-intestinais da amebíase de que resultam aproximadamente 40.000 mortes; de todas as doenças parasitárias apenas a malária e a bilharziose apresentam maior mortalidade que a amebíase³⁷. Em Portugal, nos anos de 1992 a 1996 notificaram-se apenas 18 casos de amebíase³⁸.

Embora a prevalência das manifestações intestinais da amebíase seja semelhante em ambos os sexos, já as formas extra-intestinais, nomeadamente o abscesso amebiano hepático, são 3-10 vezes mais frequentes no homem. Entre nós, à semelhança do que sucede nos países desenvolvidos, os viajantes para países de endemia, os imigrantes destes países, os doentes mentais internados em instituições e os homossexuais sexualmente activos são as populações especialmente atingidas. A doença tem pior prognóstico nas grávidas, nos recém-nascidos, nos doentes em tratamento com corticóides ou portadores de neoplasias e na malnutrição.

Os mecanismos de patogenicidade da *E. histolytica*, incluindo a interacção dos trofozoítos com a mucosa intestinal, a capacidade de invasão e destruição tecidual, a resposta imunoinflamatória e as formas de resistência do parasita a estes mecanismos de defesa imunológica, embora tenham vindo a ser progressivamente clarificados, são ainda fonte de muita controvérsia³⁷.

Clinicamente, o abscesso hepático amebiano manifesta-se pela presença de febre, dor no hipocôndrio direito e hepatomegalia dolorosa. A icterícia é muito rara, fazendo suspeitar da presença de sobreinfecção bacteriana do abscesso ou da concomitância de uma hepatite vírica³⁹. Raramente podem acontecer manifestações pulmonares,

como a tosse e condensações da base direita evidentes no estudo radiológico. Laboratorialmente é comum a leucocitose e a elevação da fosfatase alcalina, sendo recentemente referidas alterações analíticas próprias da síndrome de secreção inapropriada da hormona antidiurética⁴⁰. As modernas técnicas de imagiologia (ecografia, TAC) facilmente identificam a presença de uma colecção abcedada hepática, havendo contudo a necessidade de fazer o diagnóstico diferencial com o abscesso piogénico e as neoplasias hepáticas necrosadas, ou mais raramente com o quisto hidático, especialmente quando já necrosado e secundariamente infectado.

As técnicas serológicas (ELISA e hemaglutinação indirecta) revelam a presença de anticorpos anti-ameba em mais de 90% dos casos de abscesso hepático após o sétimo dia de doença. Muito úteis nas zonas não endémicas, perdem eficácia diagnóstica em países de endemia porque os anticorpos podem persistir após uma infecção aguda por períodos de 5-10 anos. A simples observação microscópica de quistos ou trofozoítos de *Entamoeba* nas fezes não permite destrinçar entre a forma potencialmente invasiva (*E. histolytica*) e a não patogénica (*E. dispar*, esta dez vezes mais frequente que a anterior), excepto quando se comprova a existência de eritrócitos no interior dos trofozoítos, sinal inequívoco de patogenicidade. Aguarda-se a todo o momento a comercialização de testes de detecção de antigénios específicos de *E. histolytica* nas fezes, que permitirão facilmente destrinçá-la da *E. dispar*.

A punção guiada do abscesso, por motivos diagnósticos ou terapêuticos (abscessos volumosos em risco de rotura, ineficácia da terapêutica médica) cada vez tem menos justificações. Quando efectuada dá saída a um líquido acastanhado e espesso (creme de anchovas), estéril e em que raramente se visualizam amebas. A terapêutica médica com os nitroimidazóis (metronidazol, tinidazol, ornidazol) tem uma eficácia que ultrapassa os 90%. Quando se opta pelo metronidazol em terapêuticas com pelo menos dez dias de duração alguns autores³⁷ advogam ser desnecessário consolidar a terapêutica da amebíase com os amebicidas luminais (paromomicina ou furoato de diloxanida, apenas disponíveis entre nós em algumas farmácias hospitalares), embora outros⁴¹ prefiram sempre esta combinação.

Raramente a evolução do abscesso hepático amebiano após tratamento médico decorre de forma desfavorável, cifrando-se a mortalidade em valores inferiores a 1%. Entre as complicações possíveis citam-se a rotura do abscesso para a cavidade torácica (podendo originar uma fístula bronco-pleural), o peritoneu ou o pericárdio

(quase sempre em abscessos do lobo esquerdo do fígado, que por isso devem ser sempre drenados). A normalização ecográfica é tardia, podendo o exame apresentar sequelas hepáticas até um ano após a resolução clínica, sem que isso signifique qualquer evolução desfavorável.

KALA-AZAR

Termo de origem indiana que significa *febre negra*, vulgarmente utilizado como sinónimo de leishmaníase visceral, uma zoonose provocada em Portugal pela *Leishmania infantum* com o predomínio do zimodeme MON-1⁴². Calcula-se que ocorrerão anualmente cerca de 500.000 novos casos de Kala-Azar em todo o mundo (Comunicação oral, James Maguire, 38th ICAAC, 1998). O ciclo de vida deste protozoário envolve hospedeiros como o homem e os canídeos e um insecto vector, que entre nós podem ser o *Phlebotomus perniciosus* ou o *Phlebotomus ariasi*⁴².

Sendo a bacia mediterrânica uma das zonas de endemia, não surpreende que a literatura médica portuguesa seja rica de referências a esta patologia (são numerosos os trabalhos publicados ou apresentados em congressos que seria despropositado aqui citar), com particular relevo para a equipa de Pedro Abranches do Instituto de Higiene e Medicina Tropical que ao longo dos últimos anos se tem debruçado sobre a epidemiologia da doença em Portugal⁴³. Foram identificados três focos de endemia, o Alto Douro, a área metropolitana de Lisboa e o Algarve, embora casos esporádicos sejam relatados por todo o país⁴². No período compreendido entre 1992 e 1996 o número anual de casos notificados oscilou entre 17 e 23³⁸.

Considerada com propriedade uma zoonose oportunista, é reconhecida a estreita ligação entre esta leishmaníase e a infecção pelo VIH, com a particularidade de entre os toxicod dependentes a partilha de agulhas e seringas ser também tida como muito provável fonte de contágio^{44,45}. Nestas circunstâncias o quadro clínico tanto pode ser o encontrado em imunocompetentes como, não raras vezes, surgirem formas de apresentação menos convencionais. O diagnóstico serológico é também frequentemente inconclusivo ou mesmo negativo. A dupla resposta Th2 induzida pela coinfeção *Leishmania* - VIH contribui para que ambas se potenciem negativamente, facilita a progressão das doenças e dificulta a sua terapêutica⁴⁶.

O atingimento hepático no kala-azar é quase constante, não fosse o fígado um órgão com um riquíssimo sistema retículo-endotelial, mas face à multifacetada sintomatologia clínica e laboratorial desta zoonose, este facto

tem pouca relevância⁴⁷. A hepatomegalia é quase constante, e as enzimas hepáticas (TGO e TGP) podem estar aumentadas, embora valores que possam simular uma hepatite aguda sejam uma raridade⁴⁸. A biopsia hepática pode ser diagnóstica sempre que evidencia amastigotes de *Leishmania* no interior das células de Kupffer.

O diagnóstico do Kala-azar faz-se efectivamente pela demonstração de amastigotes nos tecidos (medula óssea, aspirado ganglionar ou esplénico); a serologia e a PCR são métodos alternativos.

O tratamento do Kala-Azar baseia-se no uso dos anti-moniais, embora recentemente sejam relatados excelentes resultados com o uso das novas formulações da Anfotericina B, nomeadamente com a encapsulada em lipossomas (AmBisome®)^{48,49}. A eficácia do tratamento é inferior nos doentes infectados pelo VIH e as recidivas são quase constantes apesar da profilaxia secundária, efectuada com esquemas muito diversificados⁴⁸. Esta zoonose é uma das raras doenças infecciosas que pode justificar o uso do interferão γ , no caso de insucesso com as terapêuticas convencionais⁴⁷; no entanto, os resultados obtidos em estudos efectuados na Índia não são particularmente animadores⁵⁰.

HIDATIDOSE

Tal como a anterior, outra zoonose infelizmente ainda frequente em território nacional. Também ela tem sido alvo de intenso estudo e investigação em Portugal, com relevo para David de Moraes, do Hospital do Espírito Santo de Évora, sendo mesmo o tema da sua dissertação de doutoramento, em 1993, na Universidade Nova de Lisboa. Para isso contribuiu decisivamente o facto da hidatidose ser em Portugal uma patologia predominante ao sul do Tejo, já que dos 53 casos notificados em 1996 apenas seis eram originários de outras regiões do país; o distrito alentejano mais atingido parece ser o de Évora, onde ocorreram 28 (53%) dos 53 casos notificados³⁸.

As motivações pelas quais a região alentejana é uma zona hiperendémica foram bem clarificadas e incluem particularidades ecológicas (planície com extensa pastorícia, o cão como presença constante), sócio-económicas e culturais (fracos índices de educação sanitária da população, abates clandestinos dos animais)⁵¹. A estirpe de *Echinococcus granulosus* presente em Portugal é a ovina, a de maior prevalência em hidatologia clínica e a mais patogénica para o homem⁵¹. O hospedeiro humano é acidentalmente atingido ao ingerir ovos depositados no meio ambiente; entre nós o ciclo natural do parasita envolve o cão (hospedeiro definitivo) e os ovinos (hospedeiro intermediário).

O fígado é o órgão mais frequentemente atingido na doença hidática, com cerca de 60-70% dos doentes a apresentarem quistos hepáticos, a maioria das vezes (60-85% dos casos) únicos e localizados no lobo direito ou, mais raramente, múltiplos⁵². A localização simultaneamente hepática e de outro órgão não é de excluir, nomeadamente do pulmão⁵¹. O tamanho e a velocidade de crescimento dos quistos é variável, podendo oscilar entre 1 e 15 cm de diâmetro, embora formações mais volumosas contendo até 48 L de líquido hidático tenham sido descritas⁵².

A sintomatologia da hidatidose hepática, dominada pela dor e pela hepatomegalia, depende essencialmente dos seguintes factores⁵²:

- 1- tamanho dos quistos e sua localização
- 2- relação dos quistos em crescimento com as estruturas vizinhas, nomeadamente a via biliar e as estruturas vasculares
- 3- complicações originadas pela rotura dos quistos
- 4- infecção secundária dos quistos e migração de estruturas larvares para a via biliar ou corrente sanguínea
- 5- reacções imunológicas resultantes da libertação de material antigénico.

O diagnóstico assenta em dados clínico-epidemiológicos, imagiologia hepática (ecografia, TAC e RMN) e testes serológicos. As potencialidades de cada uma das técnicas imagiológicas não são uniformemente valorizadas^{52,53}. O imunodiagnóstico da hidatidose tem hoje uma particular relevância, embora também não esteja isento de problemas (múltiplas técnicas de complexidade variável, falsos positivos e falsos negativos)⁵⁴. Raras vezes, perante resultados serológicos e imagiológicos inconclusivos, a punção guiada do quisto com agulha fina pode ser necessária para destrinçar a hidatidose do abscesso hepático (piogénico ou amebiano) ou da neoplasia⁵². A infecção secundária dos quistos hidáticos pode apresentar-se sob a aparência de abscessos piogénicos, com gás no seu interior⁵⁵.

O tratamento cirúrgico do quisto hidático hepático é considerado a primeira opção terapêutica, especialmente quando suplementada com a administração pré e pós-operatória de benzimidazóis, a base do tratamento médico. David de Moraes foi pioneiro na utilização exclusivamente do tratamento médico para controlo da hidatidose, tendo mesmo realizado em Portugal o primeiro ensaio do albendazol nesta indicação⁵⁶. Relativamente à eficácia do albendazol e do mebendazol, enquanto alguns autores dizem ser comparável⁵², outros referem a superioridade do primeiro^{53,57}. Recentemente foi sugerido que o praziquantel, já utilizado para

erradicar o *Echinococcus granulosus* do intestino do cão, seria uma nova opção terapêutica, embora a experiência acumulada em humanos seja ainda escassa.

Como alternativa à cirurgia, nos quistos únicos e de pequena dimensão, a radiologia de intervenção pode ser uma técnica a considerar, através da aplicação do método PAIR (Punção percutânea, Aspiração do líquido, Introdução de escolicidas, Reaspiração), de que se reportam experiências encorajadoras⁵⁸. Os escolicidas preferidos são o cloreto de sódio hipertónico (a 20-30%) e o etanol a 95%, ou ambos, que se deixam no interior do quisto por períodos de 7-10 minutos⁵². A combinação do método PAIR com a terapêutica médica antes e após a punção foi também já ensaiada com resultados promissores.

O controlo e posterior erradicação da hidatidose de território nacional é exequível e deveria merecer a devida atenção dos responsáveis pela saúde humana e veterinária. Infelizmente, até ao momento presente, o desinteresse parece sobrepor-se a todas as boas vontades⁵⁹.

BILHARZIOSE

Cinco espécies de *Schistosoma* são capazes de infectar o homem e causar a bilharziose, ou esquistossomose. Mais de 200 milhões de pessoas em 74 países do mundo estão parasitadas⁶⁰ e a distribuição geográfica das espécies é variável de continente para continente⁶¹. Determinante é a existência ou não do hospedeiro intermediário, um caracol de água doce, sem o qual o ciclo de vida do parasita fica impossibilitado de se completar.

Em Portugal a bilharziose não é uma doença de declaração obrigatória e como tal não é fácil ter uma noção da sua real importância. Desconhecemos a existência de casos recentes adquiridos em território nacional, onde existiu um foco na região de Tavira, no Algarve. Na Unidade de Doenças Infecciosas e Medicina Tropical do Hospital Egas Moniz estiveram internados, entre 1989 e 1993, 86 doentes com bilharziose, mais de 3/4 dos quais com *S. haematobium* e os restantes com *S. mansoni*⁶².

Nos nossos dias os residentes nos países desenvolvidos adquirem a doença ao viajar para zonas endémicas sem que cumpram as normas de prevenção adequadas⁶³. Os países africanos que pertencem à Comunidade de Países de Língua Portuguesa (CPLP), para os quais se deslocam anualmente inúmeros portugueses, são zonas de endemia do *S. mansoni*, *S. haematobium* e *S. intercalatum* (este particularmente prevalente em S. Tomé); no Brasil está presente apenas a primeira espécie.

A bilharziose hepatoesplénica é provocada exclusivamente pelo *S. mansoni* (10 a 20% dos adultos atingidos

por esta espécie têm sintomatologia hepática e nos restantes predomina o comprometimento intestinal), *S. japonicum* e *S. mekongi*, os dois últimos, como se depreende da sua taxonomia, existentes apenas na Ásia. A complexidade da fisiopatologia⁶¹ e da resposta imunológica⁶⁴ à infecção por *Schistosoma* não se enquadram no âmbito deste trabalho. Sumariamente, a agressão hepática é o resultado de anos (5 a 15 em média) de deposição e encravamento de ovos de *Schistosoma* nas vénulas pré-sinusoidais, com a consequente resposta imune conducente à formação de granulomas e de fibrose (denominada de Symmers). Mantendo-se o aporte sanguíneo pela artéria hepática e a função do hepatócito, a hipertensão portal pré-sinusoidal domina o quadro clínico da bilharziose hepática, estando ausentes os habituais sintomas de insuficiência hepática. A bilharziose é mesmo a primeira causa de hipertensão portal em todo o mundo⁶⁵.

Uma primeira fase é caracterizada pela presença de hepatomegalia (mais evidente no lobo esquerdo), esplenomegalia e sintomas de hiperesplenismo, e de ligeiras alterações laboratoriais (elevação modesta da fosfatase alcalina e da gama-glutamil transferase, hipergamaglobulinemia). Posteriormente, com o agravar da doença surgem as complicações, das quais a mais temida é indiscutivelmente a hemorragia digestiva por rotura de varizes esofágicas.

O diagnóstico baseia-se na identificação dos ovos do parasita, na serologia, nos estudos imagiológicos do abdómen, de que se destaca a importância da ecografia, e nas técnicas endoscópicas para documentar a presença de varizes esofágicas. O valor da biópsia hepática é controverso, com autores⁶¹ a desvalorizarem e outros a realçarem o seu interesse⁶⁵.

O praziquantel é hoje unanimemente considerado o fármaco de eleição no tratamento da bilharziose, em doses variáveis consoante a espécie em causa. Nas formas mais evoluídas e com fibrose extensa, principalmente se já houve episódios de rotura de varizes, os doentes pouco beneficiam deste tratamento. Nestes casos o recurso ao propranolol, à escleroterapia e a diversas técnicas cirúrgicas para baixar a pressão da veia porta é o mais preconizado⁶¹.

FASCIOLÍASE

Uma zoonose de que também dificilmente se saberá qual a verdadeira expressão nacional, pois não é de notificação obrigatória. Entre 1975 e 1987 foram seguidos no Serviço de Doenças Infecciosas do Hospital de S. João, no Porto, 23 doentes com fasciolíase hepática⁶⁶;

mais recentemente refere-se que, até 1990, teriam ocorrido em Portugal cerca de 1309 casos humanos⁶⁷. Considera-se ainda que o País está epidemiologicamente dividido em três zonas⁶⁷: zona a norte do Douro, responsável por cerca de 85% dos casos registados; zona entre Douro e Tejo com algumas dezenas de casos; zona a sul do Tejo com raros casos descritos. No entanto, em 1990, um pequeno surto epidémico surgiu na zona do Ribatejo⁶⁸.

Determinante é uma vez mais a distribuição do hospedeiro intermediário, um caracol aquático, em Portugal a *Lymnaea truncatula*⁶⁸. O hospedeiro definitivo são os bovinos e os ovinos e acidentalmente o homem. Em Portugal foi identificado um hospedeiro definitivo pouco habitual, a lebre⁶⁷. A infecção humana resulta da ingestão de água ou plantas aquáticas, nomeadamente dos agriões, contaminadas com metacercárias do parasita.

A sintomatologia da fasciolíase está intimamente relacionada com o ciclo da *Fasciola hepatica* no homem⁶⁹: na fase aguda é a migração através dos tecidos, nomeadamente do fígado, que determina o aparecimento das queixas; na fase crónica é a localização preferencial do tremátodo na via biliar que está na origem de todo o cortejo sintomatológico. Laboratorialmente é a marcada eosinofilia que por vezes despoleta a procura deste diagnóstico. As enzimas tradutoras de obstrução biliar podem estar aumentadas, o mesmo sucedendo com as gama-globulinas.

O diagnóstico baseia-se na identificação dos ovos nas fezes. Na fase aguda, em que a postura de ovos ainda não se iniciou, apenas as técnicas serológicas permitem o diagnóstico. A imagiologia do fígado e das vias biliares pode dar também um contributo positivo para o esclarecimento da situação clínica.

O tratamento actual da fasciolíase baseia-se no uso de bitionol, o fármaco preferido nos países anglo-saxónicos mas que dificilmente se encontra em Portugal; só excepcionalmente tem sido usado entre nós⁷⁰. O praziquantel, eficaz noutros tremátodos, não parece ser aqui uma boa opção⁶⁹, embora tenha já sido usado com bons resultados⁷¹. Recentemente têm sido relatadas experiências encorajadoras com um benzimidazol de uso veterinário, o triclabendazol (Fasinex® a 5%), que tem sido usado com sucesso e aparentemente de forma segura em humanos^{69,72}. Todavia, não devem ser descuradas as questões éticas e deontológicas duma terapêutica com um fármaco que apenas está autorizado para uso veterinário. Curiosamente, ele está contra-indicado em animais que produzam leite para consumo humano e o inter-

valo de segurança para o consumo de carne destes animais é de 28 dias (bula do produto, Ciba-Geigy SA, Basileia).

BIBLIOGRAFIA

1. International Aids Education Project Co-Chairpersons: Katlama C, Murphy R. - North Western University Medical School.
2. WOLINSKY S: *Science* - 1996, 537 - 542.
3. HOUSSET C, LAMAS F, COURGNAUD V et al: Presence of HIV-1 Human Parenchymal and Non - Parenchymal Livers cells in vivo. *J Hepatol* 1993; 19: 258-8
4. STEFFAN A M, LAFON M E, GENDRAULT J L et al: Productive infection of primary cultures of endothelial cells from the cat liver sinusoid with the feline immunodeficiency virus. *Hepatology* 1996; 23: 964-70
5. BAUDUER F, MARTY F, GERMAIN MC et al: Primary Non-Hodgkin's Lymphoma of the liver in a patient with hepatitis B, C, HIV infections (Letter; *American Journal of Hematology*, 1992; 54(1-3): 265
6. FERNANDEZ - MIRANDA C, COLINA F, DELGADO J M et al: Diffuse nodular hyperplasia of the liver associated with human immunodeficiency virus and visceral leishmaniasis. *A M J Gastroenterol* 1993; 88 - 433-5.
7. CAVICCHIM M, PIALOUX G, CARNOT F et al: Value of liver biopsy for the rapid diagnostic of infection in human immunodeficiency virus-infected patients who have unexplained fever and elevated levels of alkaline phosphatase or L-Glutamyl transferase. *Clin Infect Dis* 1995; 20; 606 - 10
8. ALTER H Y, NAKATSUSI Y, MELPOLDER I et al: The incidence of transfusion-associated hepatitis G virus infection and its relation to liver disease. *N Engl J Med* 1997; 336: 747-54
9. OCKENGA J, TILLDMANN H L, TRAUTWEIN C et al: Hepatitis B and C in HIV - infected patients. *J Hepat* 1997; 27: 18 - 24
10. HOUSSET C, POL S, CARNOT F et al: Interaction between human immunodeficiency virus 1, hepatitis delta virus and hepatitis B virus infections, in 260 chronic carriers of hepatitis B virus. *Hepatology* 1992; 15: 578 - 83
11. HERSHOW R C, RIESTER F A, LEW I, et al: Increased vertical transmission of human immunodeficiency virus from hepatitis C virus infection. Co-infected mothers, women and infants transmission studies. *Journal of infectious diseases* 172 (2); 414 - 20, 1997.
12. SABIN C, PHOLLOPS A, ELFORD J et al: The progression of HIV disease in a hemophilia cohort followed for 12 years. *Br J Haematol* 1993; 83 : 303 - 3
13. CAUSSE X: Groupe d'Etude Multicentrique, Produits Roche. Faute-il traiter les patients VIH positifs atteints d' hepatitis chronique C? Etude prospective, multicentrique randomisée française. *Gastroenterol Clin Biol* 1997; 21 : 1198
14. BIERHOP E, FISCHER H P, WILLCH E, et al: Liver histopathology in patients with concurrent chronic hepatitis C and HIV infection. *Virchows Archiv* 1997; 430 (4) : 271 - 7.
15. SHERMAN K E, ANDREATTA C, DIBRIEN J et al: Hepatitis C in human immunodeficiency virus - co-infected patients: increased variability in the hypervariable enveloped coding domain. *Hepatology* 1996; 23 : 688 - 94
16. CRIBIER B, REY D, SCHMITT C et al: High hepatitis viraemia and impaired antibody response in patients co-infected with HIV. *AIDS* 1995; 9 : 1131 - 6
17. GOODMAN & GILMAN'S: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Ninth edition. McGraw-will 1996
18. MARCELIN P, MARTIGNOT, PEIGNOUX M, ELIAS A et al: Hepatitis C virus (HCV) viremia in human immunodeficiency virus - seronegative and seropositive patients with interminate HCV recombinant immunoblot assay *J Inf Dis* 1994; 70 : 433 - 5
19. LOKE RH, MURRAY-LYON IM, COLMAN JC et al. Diminished response to recombinant hepatitis B vaccine in homosexual man with HIV antibodies : an indication of poor prognosis. *J Med Virol* 1990; 31 : 109 - 11
20. BENHAMOU Y, DOHIN E, LUNEL-FABIANI et al: Efficacy of lamivudine on replication of hepatitis B virus in HIV-infected patients. *Lancet* 1995; 345 : 396 - 7
21. TIPPLES GA , MA MM , FISCHER KP et al: Mutation in HBV RNA-dependent DNA polymerase confers resistance to lamivudine in vivo. *Hepatology* 1996; 24 : 714 - 717
22. BUTTI M, ESTEBAN R, YARDI R et al: Treatment of chronic type D hepatitis and concomitant human immunodeficiency infection with a-interferon. *J Hepat* 1992; 14 : 412 -3
23. MAUSS S, KLINKER H, ULMER A, WEISSBRICH B et al: Response to treatment of chronic hepatitis C with interferon alpha in patients infected with HIV-1 is associated with higher CD4+ cell count. *Infection* 1998; 26 (1) : 16 - 9.
24. RUTSCHMANN OT, NEGRO F, HIRCHEL B et al: Impact of treatment with human immunodeficiency virus (HIV) protease inhibitors on hepatitis C viremia in patients co-infected with HIV. *J Infection Diseases* 177 (3) : 738 - 5 , 1998
25. SORIANO V, BRAUN R, GARCIA-SAMANIEGO J et al: A pilot study on the efficacy of escalating dosage of alpha-interferon for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. The Hepatitis/HIV Spanish Study Group. *J Infection*. 1997; 35(3) : 225 - 30.
26. BIOR M, POUPON R, GRANGÉ J-D et al: Hepatotoxicité des médicaments. 9^a mise à jour du fishier bibliographique des atteints hépatiques et des médicaments responsable. *Gastroenterol Clin Biol* 1996; 20 : 744 - 79
27. BISSUDEL F, BRUNEL F, HABERSETZER F et al: Fulminant hepatitis with severe lactate acidosis in HIV-infected patients on didanosine therapy. *I Intern Med* 1994; 235 : 367 - 72
28. BRAUN N, LEAF HL, WIDELZORECK RL et al: Severe hepatitis in three Aids patients treated with indinavir. *Lancet* 1997; 349:5
29. MANDELL, DOUGLAS AND BENNET'S: *Principles and Practice of Infections diseases*. Fourth edition, Churchill Livingstone 1995
30. FREIMAN YP, HELFERT KE, HARMRELL MR et al: Hepatomegaly with severe steatosis in HIV -positive patients. *AIDS* 1993; 7 : 379 - 85
31. LAIR G, LEVESQUE H, LE COMTE F et al: Red fingers syndrome in the course of HIV infection. A new case. *Journal des Maladies Vasculaires* 1997; 22 (1) : 48 - 50.
32. STOKES M B, CHAWLA H, BRODY R I, et al: Immune complex glomerulonephritis in-patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *American Journal of Kidney Diseases* 29 (4) : 514 - 25 , 1997
33. MATSUDA J , GOHCHI K: Severe Hepatitis in patients with AIDS and Hemophilia B treated with indinavir. *Lancet* 1997; 350 (9074): 364.
34. GUERRA L G, NEIRA C Y, BOMAN D et al: Rapid response of AIDS-related Bacillary Angiomatosis to Azithromycin. *Clin Infect Dis* 1993; 17 : 264 - 6
35. WILLSON R, HARRINGTON R, STEWART B et al: Human immunodeficiency virus 1 - Associated Necrotizing Cholangitis caused by infection with septata intestinalis. *Gastroenterology* 1995; 108 : 247 - 51
36. GOLDMAN IS, BRANDBORG LL: Parasitic diseases of the liver. In: Zakim D, Boyer TD, editors. *Hepatology - a textbook of liver disease*. 2nd Ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1990. p. 1061-1085.
37. LI E, STANLEY SL: Amebiasis. *Gastroenterol Clin North Am* 1996;25:471-492.
38. Direção-Geral da Saúde: *Doenças de declaração obrigatória* 1992-1996. Lisboa, 1998.
39. SCHWARTZ E, PIPER-JENKS N: Simultaneous amoebic liver abscess and hepatitis A infection. *J Trav Med* 1998;5:95-96.
40. ABBAS Z, AHMAD A, KHAN AH: Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in amoebic liver abscess. *J Infect* 1997;34:79-81.
41. RAVDIN JI: Amebiasis. *Clin Infect Dis* 1995;20:1453-1464.
42. CAMPINO L, CAPELA MJR, MAURÍCIO IL, OZENSOY S,

- ABRANCHES P: O Kala-Azar em Portugal. IX. A região do Algarve: inquérito epidemiológico sobre o reservatório canino no concelho de Loulé. *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* 1995;18:189-194.
43. ABRANCHES P, SANTOS-GOMES GM, CAMPINO L: Epidemiology of leishmaniasis in Portugal. *Archs Inst Pasteur Tunis* 1993;70:349-355.
44. CASTRO RS, PENEDA A, COELHO H, HORTA AA, VASCONCELOS O, GRANATO C, MARQUES R: Cinco casos de leishmaniose visceral em doentes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana. *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* 1996;19:120-127.
45. ROMÃO T, BORGES F, MANSINHO K, CHAMPALIMAUD JL: Leishmaniose visceral em doentes infectados com o vírus da imunodeficiência humana. *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* 1995;18:83-89.
46. MILENO MD, BIA FJ: The compromised traveler. *Infect Dis Clin North Am* 1988;12:369-412.
47. WILSON ME, STREIT JA: Visceral leishmaniasis. *Gastroenterol Clin North Am* 1996;25:535-551.
48. BERMAN JD: Human leishmaniasis: clinical, diagnostic, and chemotherapeutic developments in the last 10 years. *Clin Infect Dis* 1997;24:684-703.
49. GRADONI L, BRYCESON A, DESJEUX P: Treatment of mediterranean visceral leishmaniasis. *Bull WHO* 1995;73:191-197.
50. JEBBARI H, DAVIDSON R: Recent advances in leishmaniasis. *Curr Op Infect Dis* 1998;11:535-539.
51. MORAIS JAD: Estudo epidemiológico da equinococose-hidatidose no distrito de Évora: problemática metodológica. *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* 1997;20:137-145.
52. AMMANN RW, ECKERT J: Echinococcus. *Gastroenterol Clin North Am* 1996;25:655-689.
53. USTIANOWSKI AP, ZUMLA A: Hydatid disease. *Clin Microb Infect* 1998;4:405-409.
54. ROMBERT PC: Papel da imunologia na clínica actual da hidatidose. *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* 1994;17:97-100.
55. MORAIS JAD, FONSECA H, CORREIA J: Abscessos piogénicos do fígado versus quistos hidáticos supurados. *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* 1997;20:181-185.
56. MORAIS JAD: Chemotherapy of hydatid disease with albendazol - first clinical trial carried out in Portugal. *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* 1992;15:95-98.
57. NGUYEN MH, MEDITCH JS, YU VL: Echinococcal cyst of the liver: therapeutic options. *Highlights From: Complications in Surgery* 1997;14 (4):8-11.
58. KHUROO MS, WANI NA, JAVID G et al: Percutaneous drainage compared with surgery for hepatic hydatid cysts. *N Engl J Med* 1997;337:881-887.
59. MORAIS JAD: Editorial. *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* 1997;20:203-205.
60. JAMES S, COLLEY D: Schistosomiasis. *Curr Op Infect Dis* 1995;8:351-355.
61. ELLIOTT DE: Schistosomiasis- pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Gastroenterol Clin North Am* 1996;25:599-624.
62. VENTURA FAAN: Perfil das doenças tropicais em Portugal. *Acta Med Port* 1996;9:241-245.
63. JELINEK T, NOTHDURFT H-D, LOSCHER T: Schistosomiasis in travelers and expatriates. *J Trav Med* 1996;3:160-164.
64. HARN DA: Towards immunological interventions for schistosomiasis. *Curr Op Infect Dis* 1997;10:336-340.
65. KLOTZ F, DEBONNE JM, MARTET G: La bilharziose hépatique. *Ann Med Interne* 1991;142:131-139.
66. LECOURE H: Fasciolíase hepática. *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* 1989;12 (Supl 1):21-28.
67. CARVALHO-VARELA M: Situação actual das zoonoses parasitárias em Portugal Continental. *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* 1991;14:171-182.
68. ROMBERT PC, GRÁCIO MAA, TRINCA AT: Importância crescente da fasciolíase hepática humana em Portugal. *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* 1991;14:243-250.
69. LIU LX, HARINASUTA KT: Liver and intestinal flukes. *Gastroenterol Clin North Am* 1996;25:627-636.
70. ABREU F, AIDOS A, REBELO I, LACERDA C, PALMINHA JM: Utilização do bithionol para a fasciolíase num caso de multiparasitismo hepático. *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* 1995;18:252-258.
71. TAVARES C, FREITAS P, AFONSO C: Fasciolíase hepática. *Acta Med Port* 1997;10:213-216.
72. CARMO G, VIEGAS C, ABREU J, LOBO O, ANTUNES F, TÁVORA I: Triclabendazol no tratamento da fasciolíase hepática humana - a propósito de um caso clínico. *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas* 1997;20:44-47.