ARTIGO DE REVISÃO / *REVIEW ARTICLE*

Terapêutica actual da hidatidose

Current treatment of hydatid disease

/ J. A. David de Morais

Doutoramento e agregação em Parasitologia. Consulta de Hidatidologia do Hospital do Espírito Santo de Évora.

Correspondência:

J. A. David de Morais
Rua José Régio, 36
7005-537 Évora
Portugal

Telefone: +351 26 6751848
e-mail: joao.morais.10@netvisao.pt

/ Resumo

A terapêutica da hidatidose tem conhecido, ao longo dos tempos, abordagens bastante diversas, ditadas pela evolução dos conhecimentos, pelos meios disponíveis nas várias instituições hospitalares e, também, pela maior ou menor experiência dos médicos intervenientes nos domínios da Hidatidologia. Todavia, os passos a seguir na abordagem dos quistos hepáticos não complicados foram recentemente objecto de uma sistematização, que o autor explicita neste artigo.

Palavras-chave: hidatidose, terapêutica do quisto hidático, abordagem clínica integrada, estratégia de intervenção.

/ Abstract

Over the years, the treatment of hydatid disease has undergone very different approaches dictated by the evolution of knowledge, by the means available in the various hospitals, and also by the greater or lesser experience of the doctors involved in the fields of Hydatidology. However, as the author explains in this paper, the steps to be followed in addressing uncomplicated hepatic cysts have recently been systematized.

Key-words: *hydatid disease, echinococcosis, therapy of hydatid cysts, clinical approach to integrated intervention strategy.*

/ Introdução

A equinococose-hidatidose é uma zoonose parasitária que tem como agente etiológico céstodos do género *Echinococcus*. Relativamente a Portugal, a única espécie indígena daquele género aqui presente é o *Echinococcus granulosus*.[1]

O *E. granulosus* tem como hospedeiro definitivo o cão, que alberga o verme adulto, e como hospedeiros intermediários diversos herbívoros, com especial relevância para os ovinos, bovinos, caprinos e suínos, portadores da forma larvar – a hidátide ou quisto hidático.[2]

O homem, pela ingestão acidental de ovos de *E. granulosus*, pode desenvolver também a forma larvar, mas comporta-se como um *cul-de-sac*, isto é, a hidátide mantém-se nele num "impasse biológico", não ocorrendo a continuação do ciclo. Tão-só em certas regiões do Quénia (Masailand), onde os cadáveres humanos não são inumados, ocorre a transmissão homem/canídeos selvagens: "(...) *a unique situation where man is the beginning and not the end of the cycle* (...)".[3]

A distribuição espacial da equinococose-hidatidose é praticamente mundial, sendo a Bacia Mediterrânea uma área geográfica em que esta parasitose assume, o mais das vezes, relevância assinalável.[4] Em Portugal, a incidência da hidatidose humana aumenta de norte para sul, com o Alentejo a deter os mais importantes valores.[1,5] Todavia, por virtude da extinção da transumância,[6] de notórias mudanças socioeconómicas ocorridas no meio rural e da "modernização" do maneio de gados introduzida na região transtagana, a parasitose entrou em declínio.[7,8,9]

/ Breve escorço sobre evolução da terapêutica da Hidatidose

No século XIX, a terapêutica dos quistos hidáticos começou por consistir apenas em punções, inicialmente apenas de evacuação, mas que depois evoluíram para a injecção intraquística de substâncias proto-escolicidas: procurava-se, pois, induzir a morte do parasita *in situ*.[10]

Tão só com a evolução da assepsia e da anestesia foi possível evoluir-se para a cirurgia hidática propriamente dita, por recurso a técnicas de acesso directo ao quisto (designadamente a marsupialização e a quistectomia, parcial ou total), técnicas essas que viriam a conhecer diversas variantes. Recentemente, alguns cirurgiões começaram a utilizar a quistectomia laparoscópica, mas é óbvio que este procedimento pode comportar riscos consideráveis (disseminação imperceptível de material intraquístico, laceração de formações não perceptíveis de vesiculizações exógenas dos quistos, etc.).

Muito prometedora é agora a utilização da "Punção/Aspiração/Injecção/Reaspiração" (PAIR), em especial no quisto hidático do fígado. Consiste na punção percutânea do quisto, guiada por ecografia; na aspiração de uma certa quantidade de líquido hidático; na subsequente injecção de um proto-escolicida (a OMS recomenda o etanol a 95%); e, finalmente, após 15 a 20 minutos, na reaspiração do conteúdo quístico.[11] Subsequentemente, o quisto irá sofrer um processo de degenerescência e reabsorção. A técnica exige a verificação muito rigorosa da inexistência de fístulas bílio-quísticas, sob pena de se provocar uma esclerose das vias biliares.

Simultaneamente às técnicas "cirúrgicas", foram-se desenvolvendo abordagens médicas da hidatidose, que sistematizámos como segue:[12]

1 – Terapêutica biológica:

a) Específica:

– activa

– passiva

b) Inespecífica

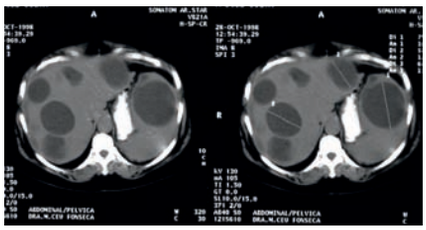


Fig. 1 – Um caso de hidatidose múltipla, hepática e esplénica.

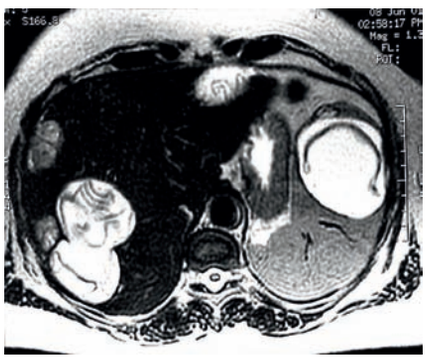


Fig. 2 – Idem, após terapêutica benzimidazólica: organização completa de vários quistos e descolamento da membrana germinativa noutros.

2 – Terapêutica farmacológica

Os ensaios em animais e em humanos da terapêutica biológica conduziram, bastas vezes, a resultados muito prometedores.[13,14,15] Todavia, a terapêutica biológica acabou por ficar esquecida, por não suscitar interesse às grandes indústrias farmacêuticas. Trata-se, pois, de um "(...) *método un tanto injustamente relegado.* (...)".[14]

A terapêutica específica activa baseia-se na antigénioterapia, por recurso à estimulação do indivíduo com antigénios obtidos a partir do líquido hidático. Quanto à terapêutica específica passiva, ela recorria a soros hiper-imunes. Na terapêutica inespecífica, foi utilizada, experimentalmente, a estimulação imunológica pelo BCG, tendo esta técnica produzido resultados bastante bons na prevenção da hidatidose secundária intraperitoneal de cobaias.[16]

Quanto à terapêutica farmacológica, ela passou por várias "promessas", subsequentemente frustradas, até se chegar à sua aceitação e recomendação pela OMS.[17] Em 1924, Kirchmayer proclamou a eficácia de um arsenobenzol (Néosalvarsan) num caso de hidatidose óssea do sacro mas, em experiências subsequentes, Félix Dévé concluiu que "(...) *l'arsénobenzol était resté sans la moindre action sur la vitalité du parasite échinococcique* (...)."[18] Um pouco mais próximo de nós, na década de 60, alguns autores romenos ensaiaram antipalúdicos de síntese, pretendendo ter obtido êxitos.[19,20] Todavia, ensaios feitos noutros países não conduziram à mesma conclusão. Nós próprios também utilizámos os antipalúdicos de síntese, a Cloroquina, na terapêutica da Hidatidose (não em monoterapia, como os autores romenos, mas em associação ao Mebendazol), sem resultados assinaláveis.

Pode dizer-se que a "era moderna" da farmacoterapia hidática ter-se-á iniciado com os carbamatos benzimidazólicos. O medicamento tipo destes fármacos é o Mebendazol, que actua no parasita diminuindo a absorção de glicose, o que conduz à redução do ATP necessário à sua sobrevivência.[21] A primeira utilização deste fármaco respeitou a um caso de disseminação peritoneal, ocorrida durante o acto operatório; o doente foi então medicado, profilacticamente, com Mebendazol, durante seis meses, assistindo-se à negativação sero-imunológica para o *Echinococcus*.[22] Já com finalidade curativa, coube a Bekhti e colaboradores, em 1977, a efectivação do primeiro ensaio clínico, em quatro pacientes com hidatidose hepática, em três dos quais havia ocorrido recidiva após intervenção cirúrgica prévia.[23] Na sequência deste primeiro ensaio bem sucedido, a utilização do Mebendazol alargou-se exponencialmente (40 a 50 mg/kg/dia, repartidos por três doses, em tomas pós-prandiais – é importante referir que as tomas pós-prandiais e os alimentos ricos em gordura aumentam a absorção do Mebendazol).[12,24,25,26,27,28,29,30] Em França, na sequência da verificação de possíveis efeitos teratogénicos em experiências animais, optou-se pela substituição do Mebendazol pelo Flubendazol.

Subsequentemente, o arsenal terapêutico anti-hidático alargou-se a outro benzimidazólico, o Albendazol (10 a 15 mg/kg/dia, divididos em duas doses, em tomas pós-prandiais),[29,30,31,32,33,34] que acabou por se mostrar mais eficaz do que o Mebendazol,[35] além de ser mais cómoda a sua utilização depois de os comprimidos de Mebendazol a 500 mg terem sido retirados do mercado (presentemente, estão apenas disponíveis comprimidos a 100 mg).

Por fim, haverá ainda que referir o Praziquantel, um derivado heterocíclico pirazinoisoquinolínico, que tem dado bons resultados na associação aos benzimidazólicos (aumentaria os metabolitos do Albendazol em cerca de 4,5 vezes). Outrossim, o Praziquantel tem-se mostrado eficaz nos casos de disseminação intra-operatória. Com efeito, os benzimiodazólicos actuariam em especial sobre a membrana germinativa dos quistos, enquanto o Praziquantel seria mais eficaz sobre os proto-escólices.[36]

Tendo sido os pioneiros da introdução em Portugal da terapêutica benzimidazólica dos quistos hidáticos, tratámos mais de uma centena de doentes com hidatidose por recurso a esta terapêutica.[24,26,27,28,29,30,32,33,34] Entre eles, exemplificamos na Fig. 1 um caso de hidatidose múltipla grave, hepática (mais de 15 quistos) e esplénica (dois quistos), em que utilizámos a terapêutica combinada Albendazol e Levamisol, tendo-se assistido à organização completa de alguns quistos e à perda de viabilidade de outros, com descolamento manifesto da membrana germinativa (passagem de quistos tipo I a tipo III da classificação da OMS) – Fig 2.[34]

/ Abordagem clínica integrada em Hidatidologia

Mais de 40 anos de prática da Medicina têm-nos permitido analisar e questionar o modelo de clínica que actualmente se pratica, em especial nos domínios da Infecciologia e da Parasitologia. Assim, temos, desde longa data, proposto uma "abordagem clínica integrada" ou uma "abordagem holística".[12,34,37]

Presentemente, pratica-se uma "Medicina curativa": com um diagnóstico definitivo ou com um diagnóstico provisório, o clínico, o mais das vezes, procura prescrever de imediato uma terapêutica medicamentosa, frequentemente centrada na "artilharia" dos antibióticos.

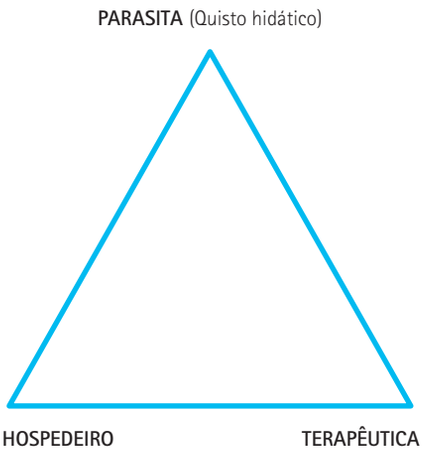


Fig. 3 – Abordagem integrada em Hidatidologia (reproduzido de J. A. David de Morais, 1992[12]).

Todavia, no futuro, iremos evoluir para uma "Medicina preditiva": *ab initio*, será feito um estudo do património genético de cada nascituro, aquilatando-se as suas eventuais anomalias genéticas ou a predisposição para o desenvolvimento de determinadas patologias. Depois, por recurso à engenharia genética e/ou à nanotecnologia médica (envio de nano-sondas, portadoras de DNA, dirigidas a células alvo), será efectuada a correcção das anomalias detectadas, ou, para aquelas doenças não susceptíveis de serem corrigidas, indicar-se-ão medidas profiláticas adequadas. Todavia, nesta transição para um novo paradigma da Medicina, que se imporá no terceiro milénio, importa, quanto a nós, enveredarmos por uma "abordagem clínica integrada" ou "abordagem clínica holística".[34,37] Vejamos, pois, os três vectores principais a ter em consideração (Fig. 3):

Agente parasitário

Para as quatro espécies conhecidas de *Echinococcus*, sabe-se que é o *E. multilocularis* o que produz formas mais graves (hidatidose alveolar).[2] Contudo, dentro de cada espécie existem, também, subespécies. Para o caso da única espécie que interessa ao nosso país, o *E. granulosus* (hidatidose unilocular), poderemos considerá-la como formando um complexo, com gradações patogénicas diferentes para as suas estirpes ou genótipos. Desde longa data que a subespeciação do complexo *E. granulosus* se tem prestado a alguma polémica,[1] mas, recentemente, por recurso a estudos de Biologia molecular, foi possível chegar-se a um certo consenso, aceitando-se agora como principais genótipos:

- Genótipo 1 ou G1: estirpe ovina comum
- Genótipo 2 ou G2: estirpe ovina da Tasmânia
- Genótipo 3 ou G3: estirpe do búfalo
- Genótipo 4 ou G4: estirpe do cavalo
- Genótipo 5 ou G5: estirpe bovina (*Echinococcus ortleppi*)
- Genótipo 6 ou G6: estirpe do camelo
- Genótipo 7 ou G7: estirpe suína
- Genótipo 8 ou G8: estirpe dos cervídeos
- Genótipo 9 ou G9: estirpe polaca porco/homem
- Genótipo 10 ou G10: estirpe cervídea Fennoscandinava

Como é sabido, a estirpe ovina é a que tem a mais vasta distribuição mundial, para a qual concorreram as colonizações portuguesa e espanhola.[1,5] Ora, é aceite que apenas as estirpes ovina (G1), bovina (G5) e cervídea (G8) são reconhecidamente patogénicas para o Homem. Quanto às demais estirpes, ou não são patogénicas para o homem ou são-no com pouca gravidade: "(...) *The so-called sheep, cattle and cervid strains of* E. granulosus *are infective to humans, while the horse, camel and pig strains may be less or not infective* (...)".[38]

No que respeita ao nosso país: pela concatenação de diversos parâmetros epidemiométricos, nós mostrámos que no norte a hidatidose animal é muito mais importante do que no sul, mas ali a hidatidose humana tem muito reduzida expressão. Quanto ao sul do país, a hidatidose animal tem aqui, comparativamente, uma bem menor ocorrência, enquanto, inversamente, a hidatidose humana assume no sul (Alentejo) uma relevância major.[1,5,7,9] Assim, epidemiologicamente, deduzimos que a sul deveria predominar a estirpe ovina (G1) do *E. granulosus*, enquanto a norte deveria predominar a estirpe suína (G7). No sentido de validarmos esta nossa hipótese, utilizando hidátides de ovinos e bovinos do Alentejo e do Ribatejo, mostrámos, num estudo genético feito em colaboração com a equipa da Professora Lia Paggi, do *Istituto di Parassitologia* da Universidade "*La Sapienza*", de Roma, que a única estirpe presente no material hidático que recolhemos era a ovina.[1,39] Posteriormente, um outro estudo, feito no interior-centro do País, também só revelou a presença da estirpe G1, em ovinos e bovinos.[40] Assim, percebe-se que no Alentejo, dada a presença da estirpe mais patogénica que se conhece, a ovina, a hidatidose humana se revista aqui de particular acuidade, carecendo, pois de uma terapêutica mais "agressiva" e de um *follow up* mais atento e prolongado.[30]

Por outro lado, estudos recentes do Centro de Imunologia e Biologia Parasitária, do Instituto Ricardo Jorge do Porto, assinalaram, nos concelhos de Vinhais (distrito de Bragança) e de Cantanhede Distrito de Coimbra), a presença da estirpe G7, em suínos. [41] Ora, na Polónia, por exemplo, onde impera a estirpe suína, Pawlowski verificou: "(...) *In the Poznan area, 31% of pigs and 11% of dogs on private farms were found to be infected with* E. granulosus *but only one case of human echinococcosis was diagnosed at the local hospital during 20 years.* (...)"[42] Com efeito, temos verificado em vários casos de hidatidose de indivíduos residentes em Trás-os-Montes, que seguimos na nossa Consulta de Hidatidologia (Hospital do Espírito Santo de Évora), que os seus quistos hidáticos são de crescimento bastante limitado – em oposição aos quistos "gigantes" que frequentemente encontramos no Alentejo[9] – e respondem favoravelmente à terapêutica benzimidazólica.

Mas, obviamente, a variabilidade inter-específica e intra-específica não interessa tão-só a Hidatidose, mas sim um largo número de microrganismos. Assim, por exemplo, nas Borrélias, nos Hantavirus, nas Rickettsias, etc., existem espécies

e/ou estirpes diferentes, que são ou não patogénicas, que apresentam graus mais ou menos graves de patogenicidade, ou que, até mesmo, manifestam preferência para o atingimento de certos órgãos (vide, *v. g.*, o caso da *Borrelia burgdorferi*, que provoca preferentemente artrite de Lyme; a *B. garinii*, neuroborreliose; a *B. afzelii*, acrodermatite atrófica crónica, etc.).[43] Aliás, também na Hidatidose a estirpe G1 apresenta no homem e nos ovinos localização preferencialmente hepática, enquanto nos bovinos os quistos hidáticos se localizam preferentemente no pulmão.

Hospedeiro

Em relação ao indivíduo com hidatidose, deverão considerar-se, entre outros, os seguintes aspectos:

a) situação imunológica: existem vários estudos que mostram que a hidatidose induz, quer no modelo experimental quer no homem, uma imunodepressão celular – e nós próprios, em colaboração, efectuámos estudos que o comprovaram,[44] sendo a imunodepressão de regra nas formas mais graves desta parasitose.

b) património imunogenético: importará lembrar que o que caracteriza o património imunogenético de cada ser humano é o seu *polimorfismo*, o que faz com que as incompatibilidades entre dadores de órgãos sejam imensas e as rejeições passíveis de ocorrer. Ora, uma maior ou menor acuidade dos casos de hidatidose e de muitas outras patologias tem a ver com o terreno imunogenético de cada hospedeiro – e, realisticamente, na prática clínica não temos visto grande interesse dos médicos sobre esta problemática. Com efeito, sabe-se, hoje em dia, que há genes que minimizam ou impedem mesmo o aparecimento de certas doenças infecciosas e parasitárias, enquanto outros determinam a ocorrência de casos de maior gravidade: "(...) *A given allele at one locus may be of great importance in determining* susceptibility *or* resistance *to a given disease* (...)".[45]

Em relação à resistência a doenças infecciosas, modulada por genes, refira-se, a título de exemplo, os célebres casos de certas prostitutas de Nairobi (Kenya) que, não obstante estarem repetidamente expostas ao HIV, não desenvolvem quadros de SIDA devido ao seu património imunogenético.[46] Outros possíveis exemplos são a infecção pelo vírus da hepatite C, em que 15 a 20% dos infectados, por serem portadores de determinados alelos, têm um quadro clínico auto-limitado; [47,48] os casos clinicamente benignos de hantaviroses, relacionados com o haplótipo HLA-B27;[49] a brucelose, face ao HLA-Cw2;[50] a diabetes mellitus e os HLA-DQ6 e HLA-DQ7;[51] a malária e o HLA-B*53 – "(...) *possession of the HLA-B*53 allele reduces the risk of death from severe malaria by approximately 40 percent* (...)",[52,53] etc.

Mas o inverso também se verifica: por exemplo, os genótipos HLA-DR2, HLA-DR4, HLA-A2 e HLA-Cw3 foram identificados como estando associados a uma expressão mais virulenta da borreliose de Lyme,[54,55] daí que nós próprios utilizemos, desde há muitos anos, o estudo destes marcadores imunogenéticos para determinarmos o prognóstico e a estratégica terapêutica a adoptar no tratamento individualizado de cada um dos nossos doentes com aquela borreliose.[56,57,58,59,60] E lembraremos ainda o caso eloquente da *Taenia solium*, em que o haplótipo HLA-A28 está associado a formas parenquimatosas de neurocisticercose humana;[61] a gravidade das hantaviroses em relação com os haplótipos HLA-A1, HLA-B8 e HLA-DR3;[62] a tuberculose pulmonar e a lepra e o HLA-DR2;[63] a schistosomose e o HLA-B5 e HLA-DR3;[64] a diabetes mellitus e o HLA-DQ2 e HLA-DQ8;[65] o carcinoma da pele e o HLA-DR1;[66] a artrite reumatóide e o HLA-DR4,[67] etc.

E não se veja nisto apenas um interesse teórico ou académico: com efeito, o conhecimento dos marcadores imunogenéticos de cada doente reveste-se de particular importância na prática quotidiana da clínica porque, via de regra, ele dita a necessidade de uma maior ou menor agressividade terapêutica e, bem assim, permite muitas vezes estabelecer um prognóstico quanto à evolução futura da patologia.

Ora, no que respeita à hidatidose humana, sabe-se actualmente que os portadores dos genótipos HLA-B8, HLA-DR3 e HLA-Q2 estão associados a formas mais graves da parasitose,[68, 69,70] enquanto os genótipos HLA-DR11, HLA-DR13 e HLA-DRB1 estão associados a casos de menor gravidade e que evoluem melhor para a cura[69,71,72] (alguns destes genótipos foram estudados apenas na infecção pelo *E. multilocularis*, mas aceita-se que, à semelhança do que ocorre entre géneros diferentes de outros agentes patogénicos, o mesmo se passará com o *E. granulosus*).

Terapêutica

Durante grande parte do século XX, a cirurgia perfilou-se, para muitos médicos, como a grande opção terapêutica da hidatidose: é que a clínica hidatidológica é, em boa verdade, exercida quase exclusivamente por cirurgiões – nós somos, quiçá, o único parasitologista (e internista) que é titular de uma consulta de Hidatidologia. Todavia, a partir do último quartel do século precedente, a terapêutica medicamentosa foi-se afirmando progressivamente, muito embora estivesse em geral limitada por dificuldades de acesso aos fármacos benzimidazólicos: encargos muito elevados, por parte dos doentes, com a terapêutica prolongada da hidatidose (meses, ou mesmo anos); retirada do mercado dos comprimidos de Mebendazol doseados a 500 mg; limitação do acesso aos comprimidos de 400 mg de Albendazol (as embalagens deste fármaco a 200 mg possuem apenas dois comprimidos, o que, via de regra, implica a prescrição de 60 embalagens por mês...), etc. Entretanto, nas duas últimas décadas, a PAIR foi ganhando relevância,[17] em especial em Itália, onde a casuística da hidatidose é assaz importante.[73] Lembraremos, todavia, que a "(...) *PAIR has been used in the treatment of Echinococcus cysts in the liver and of cysts in the abdominal cavity, spleen, kidney and bones, but should not be used for lung cysts.* (...)"[74]

Contudo, a opção por cada uma das diferentes terapêuticas (cirúrgica, fármacológica ou PAIR) não assentava, até recentemente, em critérios bem estabelecidos, sendo que as preferências variavam, o mais das vezes, com os meios disponíveis em cada hospital e com a experiência dos médicos intervenientes. Para a localização

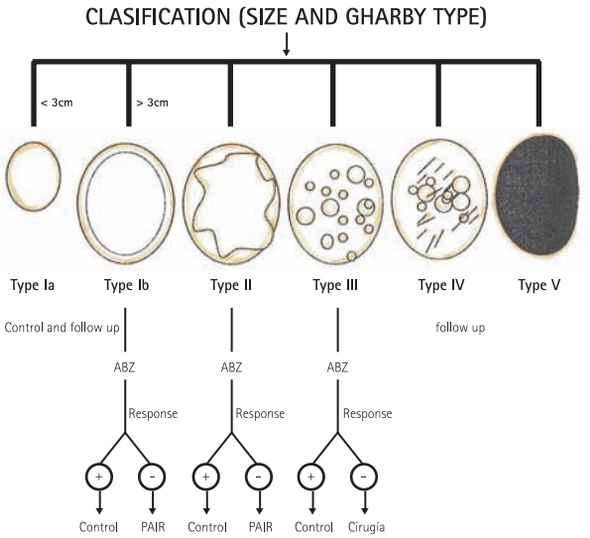


Fig. 4 – Esquematização da abordagem terapêutica dos quistos hidáticos (reproduzido de E. Larrieu et al, 1999, 2000[73,74]).

hepática, aquela com que o hidatidologista se debate em mais de ¾ dos casos, coube a Edmundo Larrieu e colaboradores o mérito de terem delineado as bases racionais para a selecção da opção a adoptar em cada caso específico desta localização.[75,76]

Como esquematizado na Fig. 4, a opção baseia-se numa correcta classificação do estádio evolutivo do quisto: o esquema proposto por aqueles autores segue a classificação de Gharby[77] (que, em certos meios, começa a ser substituída pela classificação da OMS[78]). Assim, para os quistos dos tipos I, II e III, a opção inicial deverá ser a terapêutica farmacológica, o que vale dizer o recurso ao Albendazol. No que respeita ao caso específico do Mebendazol, importará referir que os insucessos guardam em geral relação com a utilização do polimorfo A deste benzimidazólico, concebido para as helmintíases intestinais, que não para as sistémicas, e portanto formalmente desaconselhado na terapêutica da hidatidose dado o seu baixo nível de absorção.[79] Tão-só o polimorfo C do Mebendazol deverá, pois, ser utilizado. Ora, à semelhança do que se verificou em Espanha,[80] a generalidade dos hospitais portugueses está, por razões economicistas, abastecida com o polimorfo A. Face à nossa experiência clínica pessoal, promovemos a análise, num laboratório belga especializado, de diferentes marcas de Mebendazol existentes no mercado farmacêutico português, tendo-se apurado que as formulações mais baratas (as que se costumam encontrar nas farmácias hospitalares) correspondem ao polimorfo A...

Uma vez executada correctamente a terapêutica benzimidazólica da hidatidose, haverá que aquilatar – imagiológica e imunologicamente – se houve uma resposta positiva, sendo que, a ter ocorrido, o doente passará à fase de vigilância periódica. Caso a resposta à terapêutica não tenha sido positiva, optar-se-á então pelo recurso à PAIR no caso dos quistos de tipo I e II, e pelo recurso à cirurgia nos quistos de tipo III.

No que respeita aos quistos de tipo IV e V (quistos degenerados, e/ou não viáveis), a opção actual é pela vigilância periódica apenas.

Obviamente que os princípios orientadores expressos na Fig. 4 se referem a quistos hidáticos uniloculares (os quistos multivesiculados deverão sujeitos a cirurgia) não complicados, sendo que em situações complicadas (fístulas, ruptura quística, infecção secundária, etc.) a abordagem terapêutica deverá ser estritamente individualizada.

Do que acima se explicitou deduz-se, em nossa opinião, que a clínica da Hidatidose, em área de grande endemicidade deverá, preferencialmente, implicar a existência de uma consulta de Hidatidologia, tutelada por profissionais devidamente habilitados no domínio parasitológico.

/ Conclusões

Outrora, a esmagadora maioria dos quistos hidáticos era sujeita a cirurgia.[81] Contudo, hoje em dia, o número de doentes que carece de ser operado é já relativamente reduzido nos centros que acompanharam os progressos registados nesta área.[82] Assim, os médicos que actuam no domínio da clínica hidatidológica deverão, preferentemente, receber formação neste domínio – para obstar a decisões menos correctas, como temos visto em doentes que nos procuram para uma segunda opinião: por exemplo, apesar de serem detentores de quistos calcificados foi-lhes prescrita terapêutica benzimidazólica... Obviamente que esta questão remete para a eventual necessidade de se repensar o ensino da Parasitologia na formação dos médicos.

Outrossim, todo e qualquer quisto hidático não intervencionado deverá ficar sujeito a vigilância periódica, *ad vitam*, por forma a que o doente não procure o apoio médico apenas quando surgem complicações (fistulização, infecção, fissuração, ruptura, disseminação secundária, etc.).

Relativamente às opções terapêuticas em Hidatidologia, infelizmente o sector cirúrgico português tarda em diferenciar-se na utilização da PAIR. Ora, por exemplo, um estudo sobre o recurso a esta técnica, no decurso de 20 anos, ao analisar 96 trabalhos científicos, interessando 4209 quistos hidáticos, em 3005 pacientes, concluiu: "(...) *Disease recurrence, major complications (anaphylaxis, biliary fistulas, cyst infection, liver/intra-abdominal abscess, and sepsis), minor complications, and death occurred* more frequently among surgical control subjects. *The mean durations of hospital stay were* 2.4 days *for patients treated with PAIR and* 15.0 days *for the surgical control group. (...) PAIR together with chemotherapy is associated with greater clinical and parasitologic efficacy, lower rates of mortality and morbidity, lower disease recurrences rates and shorter hospital stays.* (...)"[82]

/ Bibliografia

1. David de Morais JA. A Hidatidologia em Portugal (série "Manuais Universitários"). Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1998.

2. Faust EC, Beaver PC, Jung RC. Agentes e Vectores Animais de Doenças Humanas. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 1987.

3. Mann I. The problem of human and animal hydatidosis in Kenya: an attempt to control the disease based on an environmental, multidisciplinary ecodevelopmental approach. Alger: XII Congress International d'Hydatidologie, 1981: 32-3.

4. David de Morais JA. A Equinococose-Hidatidose no Mundo. In: David de Morais JA. A Hidatidologia em Portugal: Contribuição para o seu Estudo Integrado, vol. I, cap. IV. Lisboa: Universidade Nova de Lisboa, 1993: 79-113 (tese de doutoramento).

5. David de Morais JA. The Issue Concerning Diffusion of Echinococcosis/ Hydatidosis in Portugal: The Role of Transhumance. Archivos Internacionales de la Hidatidosis (Lisboa) 1997; 32: 9-21.

6. David de Morais JA. A Transumância de Gados Serranos e o Alentejo. Évora: Câmara Municipal de Évora, 1998.

7. David de Morais JA. Hidatidose humana. Estudo clínico-epidemiológico no distrito de Évora durante um quarto de século. Acta Med Portuguesa 2007; 20: 1-10. Disponível on-line: www.actamedicaportuguesa.com/arquivo2007.htm

8. David de Morais JA. Ascensão e declínio da hidatidose humana em Portugal. Acta Parasitológica Portuguesa 2009; 16(1/2): 144-5.

9. David de Morais JA. Progressão e declínio da hidatidose humana em Portugal: análise histórico-epidemiológica. Medicina Interna (aceite para publicação).

10. Júlio de Sousa, J. Reflexões sobre o diagnóstico d'um kysto do fígado e seu tratamento. Lisboa: Escola de Medicina de Lisboa, 1864 (these).

11. WHO. PAIR: Puncture, Aspiration, Injection, Re-Aspiration. An option for the treatment of Cystic Echinococcosis. Geneva: World Health Organization, Department of Communicable Disease, Surveillance and Response: WHO/CDS/ CSR/APH/ 2001.6 - www.who.int/emc-documents/zoonoses/whocdscsraph20016.html [consultado em Agosto de 2003].

12. David de Morais JA. Tratamento médico da Hidatidose. Boletim do Hospital Pulido Valente 1992; 5(2-supl.): 120-7.

13. Pertusso JC, Falconi JJ, Buero L. Tratamiento biológico de la hidatidosis. Cura de una siembra hidática peritoneal (hidatidosis peritoneal secundaria). Archivos Internacionales de la Hidatidosis 1959; 17(1-2): 193-200.

14. Canepa HS. Tratamiento Biológico. In: Ramón A Vivas et al. Hidatidosis 1991. Argentina: Circulo Médico de Salta, 1991: 155-65.

15. Vivas RA, Herrera F. Temas de Controversia. In: Ramón A Vivas et al. Hidatidosis 1991. Argentina: Círculo Médico de Salta, 1991: 169-70.

16. Rau ME, Tanner CE. BCG suppresses growth and metastasis of hydatid infection. Nature 1975; 256: 318-9.

17. Eckert J, Gemmell MA, Meslin F-X, Pawłowski ZS, edit. WHO/OIE Manual on Echinococcosis in Humans and Animals: a Public Health Problem of Global Concern. World Organisation for Animal Health (Office International des Epizooties) and World Health Organization, 2001.

18. Dévé F. L'Échinococcose Primitive (Maladie Hydatique). Paris: Masson, 1949.

19. Panaitescu D. Contributions expérimentales à l'étude du traitement de l'hydatidose secondaire avec des antipaludéens de synthése. Arch Roum Path Exp Micro 1968 ; 2: 393-405.

20. Lupascu GH, Panaitescu D. Hidatidoza. Romania: Editura Academiei, 1968.

21. Van den Bossche H. Biochemical effects of the anthelmintic drug mebendazole. Comparative Biochemistry of Parasites. New York: Academic Press, 1972.

22. Wibin E, Timmermans M. Medical case report of a patient with hydatid disease continuously treated with mebendazol (600 and 300 mg/day) for 6 months. Clinical Research Report, 1975: R 17 635/47 (Doc. Janssen Pharmaceutica).

23. Bekhti A, Schaaps JP, Capron M et al. Treatment of hepatic hydatid disease with mebendazole preliminary results in four cases. BMJ 1977; 2: 1047-51.

24. David de Morais JA. Tratamento médico da Hidatidose. Rev Portuguesa de Doenç Infec 1979; 2(1): 41-3.

25. Schantz M, Van den Bossche H, Eckert J. Chemotherapy for larval echinococcosis in animals and humans: report of workshop. Parasitenkunde 1982; 67: 5-26.

26. David de Morais JA. Hidatidose hepática e sindroma de Budd-Chiar. A propósito de um caso clínico tratado com Mebendazol. Rev Portuguesa Doenç Infec 1997; 20 (1): 63-7.

27. David de Morais JA, Heitor da Fonseca, Correia J. Abcessos piogénicos do fígado versus quistos hidáticos supurados. Rev Portuguesa Doenç Infec 1997; 20 (3): 181-5.

28. David de Morais JA. Hidatidose esplénica: 20 anos de experiência epidémico-clínica. Rev Portuguesa de Doenç Infec 2000; 23: 167-74.

29. David de Morais. Hidatidose abdominal secundária a acidentes traumáticos: a nossa experiência de 20 anos em área endémica. Rev Portuguesa Doenç Infec 2002; 1 (1-2ª série): 6-15.

30. David de Morais. A nossa experiência em Hidatidologia, durante um quarto de século, na região do Alentejo. Rev Sociedade Portuguesa de Hidatidologia 2003; 1(1): 41-5.

31. Morris DL, Dykes PW, Marriner S et al. Albendazol. Objective evidence of response in human hydatid disease. JAMA 1985; 253(14): 2053-7.

32. David de Morais JA. Chemotherapy of Hidatid disease with albendazole. First clinical trial carried out in Portugal. Archivos de la Hidatidosis (Roma) 1991; 30: 1207-11.

33. David de Morais JA. Chemotherapy of Hydatid disease with Albendazole. First clinical trial carried out in Portugal. Rev Portuguesa Doenç Infec 1992; 15(2): 95-8.

34. David de Morais JA. Abordagem clínica integrada. Considerações a propósito de um caso de hidatidose múltipla grave. Medicina Interna 2006; 13 (4): 278-88.

35. Franchi C, Di Vico B, Teggi A. Long-term evaluation of patients with hydatidosis treated with benzimidazole carbamates. Clin infect Dis 1999; 29, 304-9.

36. Kern P. Echinococcus granulosus infection: clinical presentation, medical treatment and outcome. Langenbecks Arch Surg 2003; 388(6): 413-20.

37. David de Morais JA. Zoonoses emergentes em Portugal: epidemiologia e clínica. Rev Portuguesa Doenç Infec 2009; 5(3): 95-114.

38. Eckert J, Thompson RC. Intraspecific variation of Echinococcus granulosus and related species with emphasis on their infectivity to humans. Acta Tropica 1997; 64(1-2): 19-34.

39. Mattiucci S, David de Morais JA, Arru E, D'Amelio S, Orecchia P, Paggi L. Genetic homogeneity within Echinococcus granulosus from sheep and cattle of Portuguese and Italian origin. Archivos de la Hidatidosis (Roma) 1991; 30: 875-8.

40. Beato SFA. Contributo para a caracterização molecular de Echinococcus granulosus em Portugal. Lisboa: Universidade Nova de Lisboa, Instituto de Higiene e Medicina Tropical, 2008 (dissertação de mestrado).

41. Castro A, Silva E, Freire L, Conceição A, Correia da Costa JM. Equinococose/ Hidatidose. Porto: Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, Centro de Imunologia e Biologia Parasitária, 2007 (relatório policopiado).

42. Pawlowski, ZS. Epidemiological basis for chemotherapy of human echinococcosis. Int J Clin Pharmacol Res 1985; 5(2): 75-8.

43. David de Morais JA. Doença de Lyme. Revisão actualizada. Rev Portuguesa Doenç Infec 1994; 17(3): 129-37.

44. Valadas E, Lopes L, David de Morais JA. M Estudo da imunidade celular num grupo de doentes com Hidatidose. Rev Sociedade Médica Hospitais Distritais Zona Sul 1990; 5(3): 180-4.

45. Segall M, Bach FH. HLA and disease. N Eng J Med 1990; 322(26): 1879-81.

46. MacDonald KS, Fowke KR, Kimani J et al. Influence of HLA supertypes on susceptibility and resistance to human immunodeficiency virus type 1 infection. J Infect Dis 2000; 181: 1581-9.

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

48. Thursz M, Yallop R, Goldin R et al. Influence of MHC class II genotype on outcome of infection with hepatitis C virus. Lancet 1999; 354: 2119-24.

49. McNicholl J. Host genes and infectious diseases. Emerging Infectious Diseases 1998; 4(3): 423-6.

50. Pareja E, Bonal FJ, Paule P et al. HLA antigens in brucellosis. Exp Clin Immunogenet 1985; 2(1): 1-3.

51. Hillhouse E. Mecanismos de imunidade nos processos patológicos. Hospital Update 1994; 1(6): 5-6.

52. Mackay I, Rosen FS. The HLA system. Part II. N Eng J Med 2000; 343(11): 782-6.

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

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

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

56. David de Morais JA, Leitão AL, Páscoa BG, Filipe AR, Núncio MS. Doença de Lyme. A nossa experiência clínica na região do Alentejo. Rev Portuguesa Doenç Infec 1992; 15: 227-45.

57. David de Morais JA. Ineficácia da terapêutica com tetraciclina na fase precoce da doença de Lyme. Rev Portuguesa Doenç Infec 1992; 15(4): 277-84.

58. David de Morais JA, Abranches J, Parra J et al. Artrite de Lyme. A propósito dos primeiros casos diagnosticados em Portugal. Rev Portuguesa Doenç Infec 1994; 17(3): 183-95.

59. David de Morais JA, Henriques R. Paralisia facial periférica aguda: síndroma de Bell versus borreliose de Lyme. Rev Portuguesa Doenç Infec 1999; 22(3-4): 193-6.

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

61. Del Brutto OH, Granados G, Talamas O et al. Genetic pattern of the HLA system: HLA A, B, C, DR, and DQ antigens in Mexican patients with parenchymal brain cysticercosis. Hum Biol 1991; 63: 85-93.

62. McNicholl J. Host genes and infectious diseases. Emerging Infectious Diseases 1998; 4(3): 423-6.

63. Xu XP, Li SB, Wang CY, Li OH. Study on the association of HLA with pulmonary tuberculosis. Immunol Invest 1986; 15: 327-32.

64. Assaad-Khalil SH, Helmy MAS, Zaki A et al. Some genetic, clinical and immunologic interrelations in schistosomiasis mansoni. Ann Biol Clin 1993; 51: 619-26.

65. Hillhouse E. Mecanismos de imunidade nos processos patológicos. Hospital Update 1994; 1(6): 5-6.

66. Czarnecki D, Zalgberg J, Nicholson I, Tait B. Skin cancer and HLA antigens. N Eng J Med 1992; 326(11): 765.

67. Stastny P. Association of the B-cell alloantigen DRw4 with rheumatoid arthritis. N Eng J Med 1978; 298(16): 869-71.

68. Godot V, Harraga S, Beurton I et al. Resistance/susceptibility to Echinococcus multilocularis infection and cytokine in humans. II. Influence of the HLA B8, DR3, DQ2 haplotype. Clin Exp Immunol 2000; 121(3): 491-8.

69. Azab ME, Bishara SA, Ramzy RM et al. The evaluation of HLA-DRB1 antigens as susceptibility markers for unilocular cystic echinococcosis in Egyptian patients. Parasitol Res 2004; 92(6): 473-7.

70. Azab ME, Bishara SA, Helmy H et al. Association of some HLA-DRB1 antigens with Echinococcus granulosus specific humoral immune response. J Egypt Soc Parasitol 2004; 34(1): 183-96.

71. Eiermann TH, Bettens F, Tiberghien P et al. Analysis of the HLA class II antigens in 150 patients of the Jura endemic area with alveolar echinococcosis. In: Meeting of the WHO Informal Working group on Echinococcosis. Applications of molecular biology techniques to studies on Echinococcosis (abstracts). Limassol, Cyprus, Nov. 8, 1995.

72. Li F, Shi Y, Shi D et al. HLA-DRB1 allele in 35 patients with alveolar echinococcosis in Gansu Province of China. Chin Med J 2003; 116(10): 1557-60.

73. Filice C, Brunetti E. Use of PAIR in human cystic echinococcosis. Acta Tropica 1997; 64: 95-107.

74. WHO Informal Working Group on Echinococcosis. Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. Bulletin of the World Health Organization, 1996, 74(3): 231-42.

75. Larrieu E, Frider B, Mario del Carpio et al. Asymptomatic carriers of Hydatidosis: epidemiology, diagnosis and treatment. Archivos Internacionales de la Hidatidosis XIX International Congress of Hydatidology – Argentina) 1999; 33: 197-204.

76. Larrieu E, Frider B, Mario del Carpio et al. Portadores asintomáticos de hidatidosis: epidemiología, diagnóstico y tratamiento. Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health 2000; 8(4): 250-6.

77. Gharbi HA, Hassine W, Brauner MW, Dupuch K. Ultrasound examination of the hydatic liver. Radiology 1981; 139: 459-63.

78. WHO Informal Working Group. International classification of ultrasound images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiological settings. Acta Tropica 2003; 85; 253-61.

79. Rodriguez-Caabeiro F, Criado-Fornelio A, Jimenez-Gonzalez A et al. Experimental chemotherapy and toxicity in mice of three Medendazole polymorphic forms. Chemotherapy, 1987; 33: 266-71.

80. Rodriguez JMF, Gonzalez AJ, Escribano NC, Caabeiro FR. Evaluación de la diferente actividad antihelmíntica de los mebendazoles de distinta procedencia. Hidatidologia, libro V. Córdoba: VIII Reunión Científica Nacional de la Asociación Española de Hidatidologia, 1988: 172-5.

81. Pascual MH, Esteve NB. Hidatidosis hepática. Estudio de una serie de 7,435. Rev Esp Enf Ap Diges 1987; 71(1): 1-6.

82. Brunetti E, Toìa G, Garlaschelli AL et al. Twenty years of percutaneous treatments for cystic echinococcosis: a preliminary