UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL

MARIÂNGELA OTTOBONI BRUNALDI

Úlceras esofágicas em portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana:
Etiologia e análise comparativa entre métodos diagnósticos

V.1

RIBEIRÃO PRETO

2010

MARIÂNGELA OTTOBONI BRUNALDI

**Úlceras esofágicas em portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana:
Etiologia e análise comparativa entre métodos diagnósticos**

Dissertação apresentada ao Departamento de Patologia
e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para a obtenção de Título
de Mestre em Ciências Médicas

Área de Concentração: Patologia

Opção: Patologia Humana

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Zucoloto

V.1

RIBEIRÃO PRETO

2010

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO OU PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Catalogação na Publicação

Serviço de Documentação

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Brunaldi, Mariângela Ottoboni

Úlceras esofágicas em portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana: Etiologia e análise comparativa entre métodos diagnósticos/ Mariângela Ottoboni Brunaldi; Orientador Sérgio Zucoloto - Ribeirão Preto, 2010.

110 f: 29 fig.

Dissertação (Mestrado- Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas. Área de Concentração: Patologia)-Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

1. Úlcera esofágica, 2.HIV,3. Infecções oportunistas, 4.AIDS. I.Título

CDD

Este trabalho resultou nas seguintes publicações:

Case Report:

Esophageal histoplasmosis associated with disseminated tuberculosis in Acquired Immunodeficiency Syndrome.

American Journal Tropical Medicine Hygiene

V.80, p.347-350, 2009.

Esophageal ulcer in brazilian patients with HIV: prevalence and comparative analysis among diagnostic methods.

AIDS Patient Care and STDS

Article in Press – Epub ahead of print. 2010.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Mariângela Ottoboni Brunaldi

Úlceras esofágicas em portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana: Etiologia e análise comparativa entre métodos diagnósticos

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
para a obtenção de título de Mestre

Área de Concentração: Patologia

Aprovado em: ____ / ____ / ____

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

A José Eduardo, meu grande companheiro, pelo apoio incondicional, amor e compreensão.

Aos meus filhos Vítor e Eduardo pelos bons exemplos de dedicação, perseverança, persistência e doçura que adoçam minha alma e me engrandecem.

Aos meus pais, Dionísio e Sidney, por terem me propiciado uma vida de estudo, oportunidades e terem me tornado amante da leitura.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Sérgio Zucoloto, meu orientador e grande mestre, minha gratidão pelo apoio constante, generosidade e bondade.

Ao Prof. Dr. José Luís Pimenta Módena por aguçar a minha curiosidade científica e me oferecer substratos para saná-la através de seu amplo material exemplarmente catalogado sempre disponível.

A Dra. Rosamar Eulira Fontes Rezende, grande amiga, pelo incentivo, apoio e orientação nesta longa trajetória de pesquisa.

Ao Prof. Sérgio Britto Garcia pelo incentivo nos caminhos da Ciência.

Ao Prof. Dr. Roberto Silva Costa por ter nos disponibilizado o arquivo do Serviço de Patologia do Hospital das Clínicas da FMRP-USP para efetuarmos nossa pesquisa.

A Dra Margarida Ruas Moraes, grande amiga, pelo apoio e incentivo.

Aos colegas patologistas do Serviço de Patologia do Hospital das Clínicas da FMRP-USP pela opinião valiosa na avaliação histopatológica e imuno-histoquímica das biópsias esofágicas.

Aos técnicos de laboratórios, pela dedicação e esmero: Ana Maria Anselmi Dorigan, Abel Dorigan Neto, Osmar Luís da Silva, Ana Beatriz Berto de Alcântara Agnesini, Andréa Souto Morais, Márcia A Ferreira Oliva, Laura Midori Kawasse.

As secretárias, Neide Terezinha Gonçalves do Departamento de Patologia, Camila de Luca Zambonini e Edna Pio da Silva (*in memorian*) da Pós Graduação e Rosângela Mazzucato C. de Paiva da Graduação pela disponibilidade, carinho e paciência.

Aos oficiais administrativos responsáveis pelo Arquivo do Serviço de Patologia do Hospital das Clínicas da FMRPUSP, César Alberto Brigato Júnior e Décio Antonio Barrionovo Filho, atenciosos e prestativos.

As oficiais administrativas do Serviço de Patologia do Hospital das Clínicas da FMRPUSP, Renata Paola Ferraz, Regina Célia Laporti, Rose de Fátima Rehder e Ana Maria M. P. dos Santos pela presteza e carinho ao nos atender.

As secretárias da Endoscopia Digestiva, Teresinha Boldrin G Palareto e Luiza Câmara R da Rocha, carinhosas, prestativas e sempre disponíveis.

A CAPES pelo apoio científico e financeiro.

“O trabalho é o esforço aplicado; é qualquer coisa a que nos dedicamos, qualquer coisa em que gastamos energia para conquistar ou adquirir algo. O sentido fundamental do trabalho não é aquilo por que lutamos para viver, mas o que fazemos com nossa vida.

A felicidade, como Aristóteles disse há muito tempo, reside na atividade, tanto física como mental. Reside em fazer coisas de que se possa orgulhar por fazer bem e, portanto, que se tenha prazer em fazer.”

William J. Bennett

RESUMO

BRUNALDI, M.O. **Úlceras esofágicas em portadores do vírus da Imunodeficiência Humana: Etiologia e Análise comparativa entre métodos diagnósticos.** 2010. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

As infecções virais são as maiores responsáveis pelas úlceras esofágicas no portador do HIV, sendo o Citomegalovírus (CMV) o agente mais observado, seguido pelo Herpes Vírus Simples (HSV). A abordagem clínica adequada e a utilização de métodos diagnósticos precisos são de grande relevância para o estabelecimento etiológico. Os objetivos deste trabalho foram: avaliar a prevalência de úlceras esofágicas em portadores do HIV; pesquisar os agentes etiológicos associados; verificar a acurácia dos métodos diagnósticos comparando as impressões obtidas pela endoscopia digestiva alta (EDA), histologia utilizando o método de Hematoxilina-Eosina (H&E) e Imuno-histoquímica (IH) para pesquisa de CMV e HSV; avaliar o impacto da coloração para fungos (Gomori metenamina prata- GMS) e bacilos álcool-ácidos resistentes [BAAR- Ziehl-Neelsen (ZN)] e a relevância numérica da amostragem tecidual na avaliação etiológica. Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo, do tipo transversal, baseado em levantamento de dados demográficos, clínico-laboratoriais, endoscópicos obtidos por revisão de prontuários e análise histológica às cegas de biópsias endoscópicas (H&E, IH, GMS e ZN) de úlceras esofágicas em 41 portadores do HIV, no período de agosto de 2002 a setembro de 2006. A IH foi considerada método padrão. No período avaliado, 399 portadores do HIV submeteram-se à EDA, detectando-se úlcera esofágica em 41 pacientes (23 homens, 25 a 56 anos) com uma prevalência de 10,27%. A mediana da contagem de CD4 foi 49 céls/mm³ e da carga viral 58869,5 cópias/ml. A EDA revelou 29/41 úlceras esofágicas suspeitas de infecção pelo CMV; 7/41 pelo HSV; 2/41 relacionada ao refluxo gastroesofágico (DRGE); 1/41 por monilíase; 1/41 por paracoccidiodomicose (PCM) e 1/41 inespecífica. O H&E detectou: 25/41 úlceras com aspectos inflamatórios inespecíficos (61%); 6/41 associadas à monilíase (16%); 4/41 por infecção pelo CMV (10%); 2/41 HSV (5%); 1/41 CMV e HSV (2%); 1/41 por PCM (2%); 1/41 devido a Histoplasmoze (2%) e 1/41 infiltração neoplásica por Linfoma não Hodgkin (2%). A IH para CMV e HSV confirmou os achados do H&E e detectou mais um caso. A EDA revelou sensibilidade alta (100%) para a detecção da úlcera esofágica, especificidade baixa para a caracterização etiológica viral (15%) quando comparada ao H&E e a IH. O H&E mostrou-se um método adequado para avaliação etiológica com sensibilidade de 87% e especificidade de 100% quando comparada a IH. A pesquisa de BAAR pelo ZN foi negativa nas 34 amostras realizadas. O GMS confirmou a presença de fungos detectados ao H&E e foi fundamental na caracterização morfológica do *Histoplasma capsulatum* e do *Paracoccidioides brasiliensis*. O número de amostras não influenciou na avaliação etiológica final. Os nossos achados recomendam o H&E como método adequado na avaliação etiológica de úlceras esofágicas no portador do HIV e indicam a IH para pesquisa viral somente nos casos suspeitos, porém, não típicos ao H&E.

Palavras-chave: Úlcera esofágica, HIV, Infecções oportunistas, AIDS

ABSTRACT

BRUNALDI, M.O. **Esophageal ulcers in Human Immunodeficiency virus carriers: Etiology and comparative analysis among diagnostic methods.** 2010. Master Dissertation. Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

Viral infections are the main cause of esophageal ulcers in HIV carriers, cytomegalovirus (CMV) being the most frequently observed, followed by Herpes Simplex Virus (HSV). An appropriate clinical approach and the use of precise diagnostic methods are very important for etiological evaluation. The aim of this work has been: to evaluate the prevalence of esophageal ulcers in HIV carriers; to research the associated etiological agents; to check the accuracy of the diagnostic methods, comparing the impressions obtained by the upper gastrointestinal endoscopy (UGE), histology using the Hematoxiline-Eosin (H&E) method, and immunohistochemistry (IH) to investigate CMV and HSV; to evaluate the impact of the staining for fungus (Gomori methenamine silver – GMS) and for resistant alcohol-acid bacillus (BAAR-Ziehl-Neelsen – ZN), and the numerical relevance of tissue samples in the etiological characterization. This is a descriptive, retrospective, transversal study, based on demographic, clinic-laboratorial and endoscopic data, obtained by the review of medical charts and blind histological analysis of endoscopic biopsies (H&E, IH, GMS and ZN) of esophageal ulcers of 41 HIV carriers, from August 2002 to September 2006. The IH has been chosen as the standard method. Along the evaluated period, 399 HIV carriers were submitted to UGE, and esophageal ulcer was detected in 41 patients (25 to 56 years old, 23 males), with a prevalence of 10.27%. The median of the CD4 count was 49 cells/mm³, and the viral load 58869.5 copies/ml. UGE has revealed 29/41 esophageal ulcers under suspicion of infection by CMV; 7/41 by HSV; 2/41 related to gastroesophageal reflux (GER)/ 1/41 by moniliasis; 1/41 by paracoccidioidomycosis (PCM) and 1/41 non-specific. H&E has detected 25/41 ulcers with non-specific inflammatory aspects (61%); 6/41 associated with moniliasis (16%); 4/41 caused by CMV infection (10%); 2/41 by HSV (5%); 1/41 by CMV and HSV (2%); 1/41 by PCM (2%); 1/41 due to Histoplasmosis (2%) and 1/41, to neoplastic infiltration by non-Hodgkin lymphoma (2%). IH for CMV and HSV has confirmed the H&E findings and has detected another case. UGE has revealed high sensitivity (100%) for the detection of esophageal ulcer and low specificity for the viral etiological characterization (15%), as compared to H&E and IH. H&E has shown to be an adequate method for the etiological evaluation, with 87% of sensitivity and 100% of specificity, as compared to IH. BAAR research by ZN was negative in the 34 samples studied. GMS has confirmed the presence of fungus detected by H&E and has been fundamental in the morphological characterization of *Histoplasma capsulatum* and *Paracoccidioides brasiliensis*. Our findings support the use of H&E as a suitable method for the etiological evaluation of esophageal ulcers in HIV carriers and indicate IH for viral search only in suspect cases that are non-typical under H&E.

Keywords: Esophageal ulcer; HIV; opportunistic infections; AIDS

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1:	Monilíase esofágica Kodsi I, Kodsi II, Kodsi III e Kodsi IV	28
Figura 2:	Úlceras esofágicas múltiplas por CMV e profundas por CMV	29
Figura 3:	Úlceras esofágicas rasas pelo HSV e profundas pelo HSV	29
Figura 4:	Esofagite de refluxo erosiva Savary-Miller I, Savary-Miller II, Savary-Miller III, Savary-Miller IV	30
Figura 5:	Úlcera esofágica inespecífica, por Histoplasmose e por PCM	31
Figura 6:	Fotomicrografia de esofagite por CMV.	33
Figura 7:	Fotomicrografia de esofagite herpética.	34
Figura 8:	Frequência de UEs em portadores de HIV submetidos à EDA	38
Figura 9	Distribuição dos Fatores de risco nos portadores do HIV com UEs	39
Figura 10	Distribuição da contagem de linfócitos T CD4+ nos portadores do HIV com UEs	40
Figura 11:	Distribuição da quantificação sérica da carga viral nos portadores do HIV com UEs	41
Figura 12:	Indicações clínicas para a realização da EDA em portadores do HIV com UEs	43
Figura 13:	Impressão diagnóstica das UEs à EDA nos portadores do HIV	45
Figura 14:	Úlceras esofágicas por Citomegalovírus, por Herpes Vírus Simples, por Monilíase, por Paracoccidiodomicose e inespecíficas	46
Figura 15:	Distribuição topográfica das UEs, em portadores do HIV, de acordo com o diagnóstico etiológico endoscópico.	47
Figura 16:	Etiologia das UEs ao H&E em portadores do HIV	48
Figura 17:	Fotomicrografia de UE inespecífica.	49
Figura 18:	Fotomicrografia de monilíase esofágica.	49
Figura 19:	Fotomicrografia de UE por Citomegalovírus.	49
Figura 20:	Fotomicrografia de lesão esofágica por Herpes Vírus Simples.	50
Figura 21:	Fotomicrografias de UE por Paracoccidiodomicose	50
Figura 22:	Fotomicrografia de UE por Histoplasmose.	50
Figura 23:	Fotomicrografia de Linfoma esofágico não Hodgkin, tipo B.	51

Figura 24:	Relação entre o número de fragmentos disponíveis para análise histológica ao H&E e o percentual diagnóstico etiológico das UEs em portadores do HIV	52
Figura 25:	Fotomicrografia de imuno-histoquímica com marcação positiva. Pesquisa de Citomegalovírus – Antígenos Virais Early (IH 100X) e Pesquisa de Citomegalovírus – Antígenos Virais Late (IH 100X).	53
Figura 26:	Fotomicrografia de imuno-histoquímica com marcação positiva. Pesquisa para Herpes Vírus Simples (IH 200X).	54
Figura 27:	Comparação gráfica entre métodos diagnósticos endoscópicos e histológicos ao H&E para diagnóstico de UE de etiologia viral em portadores do HIV.	55
Figura 28:	Comparação gráfica entre métodos diagnósticos endoscópicos e imuno-histoquímicos para diagnóstico de UE de etiologia viral em portadores do HIV	56
Figura 29:	Comparação gráfica entre métodos diagnósticos histológicos ao H&E e imuno-histoquímicos para diagnóstico de UE de etiologia viral em portadores do HIV.	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Definição de caso para a Vigilância da infecção pelo HIV entre adultos e adolescentes (com idade > 13 anos) – Estados Unidos, 2008.	6
Tabela 2:	Características demográficas dos portadores de HIV com úlceras esofágicas.	39
Tabela 3:	Infecções coexistentes precedendo a EDA nos portadores do HIV.	42
Tabela 4:	Características endoscópicas das UEs em portadores do HIV.	44
Tabela 5:	Análise comparativa entre os métodos de H&E e IH para avaliação etiológica de UEs em portadores do HIV.	53
Tabela 6:	Análise comparativa entre os achados endoscópicos e histológicos ao H&E e IH para o diagnóstico de UE de etiologia viral em portadores do HIV.	54
Tabela 7:	Análise comparativa entre os achados endoscópicos e histológicos ao H&E para o diagnóstico de UE de etiologia viral em portadores do HIV.	55
Tabela 8:	Análise comparativa entre os achados endoscópicos e imuno-histoquímicos para diagnóstico de úlcera esofágica de etiologia viral em portadores do HIV.	56
Tabela 9:	Análise comparativa entre os achados histológicos ao H&E e IH para diagnóstico de UE de etiologia viral em portadores do HIV.	57
Tabela 10:	Análise percentual da pesquisa de Fungos e BAAR pelos métodos de GMS e Z N nas UEs dos portadores do HIV.	58

LISTA DE ABREVIATURAS

ADS	Arcada dentária superior
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida.
BAAR	Bacilo álcool-ácido resistente
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CMV	Citomegalovírus.
DRGE	Doença do refluxo gastroesofágico
EDA	Endoscopia Digestiva Alta
GMS	Gomori-metenamina-prata
H&E	Hematoxilina- eosina
HAART	Terapia anti retroviral altamente ativa.
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana.
HSV	Herpes Vírus Simples
HSV I	Herpes Vírus Simples tipo I
IEU	Úlcera esofágica Idiopática
IH	Imuno-histoquímica
PAS	Ácido periódico de Schiff
PCM	Paracoccidioidomicose
SED	Serviço de Endoscopia Digestiva
UE	Úlcera esofágica
UETDI-HCFMRP-USP	Unidade Especial de Terapia de Doenças Infecciosas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
ZN	Ziehl-Neelsen

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Considerações Epidemiológicas Gerais	2
1.2. Estrutura do HIV	2
1.3. Replicação Viral	4
1.4. Infecção pelo HIV	4
1.5. Estadiamento Clínico	5
1.6. Trato Gastrointestinal	7
1.7. Doença Esofágica na AIDS	8
1.7.1. Manifestações Clínicas Esofágicas	11
1.7.2. Diagnóstico	13
1.7.2.1. História Clínica	13
1.7.2.2. Exame Físico	14
1.7.3. Exames Complementares	14
1.7.3.1. Avaliação Endoscópica	14
1.7.3.2. Exame Anátomo-Patológico	17
2. OBJETIVOS	22
3. MATERIAIS E MÉTODOS	24
3.1. Delineamento do Estudo	25
3.2. Casuística	25
3.2.1. Critérios de Inclusão	25
3.2.2. Critérios de Exclusão	25
3.2.3. Descrição da População Estudada	26
3.3. Metodologia	26
3.3.1. Revisão de Prontuários	26
3.3.2. Caracterização das Úlceras Esofágicas pela EDA	27
3.3.3. Revisão Histológica das Biópsias Endoscópicas das Úlceras Esofágicas	32
3.3.3.1. Critérios Morfológicos para Avaliação Histológica das Esofagites Virais ao Método de Coloração Hematoxilina-Eosina	32
3.3.3.2. Pesquisa Imuno-Histoquímica para Citomegalovírus e Herpes Vírus Simples	34
3.3.4. Pesquisa de Fungos e BAAR	36

3.3.5. Correlação Final	36
3.3.6. Análise Estatística	36
4. RESULTADOS	37
4.1. Aspectos Demográficos e Epidemiológicos	38
4.2. Uso de HAART, Contagem Sérica de Linfócitos T CD4+ e Quantificação de Carga Viral	40
4.3. Estadiamento Clínico	41
4.4. Infecções Coexistentes Precedendo a EDA	41
4.5. Indicações Clínicas para Realização da EDA	42
4.6. Avaliação Endoscópica das Úlceras Esofágicas nos Portadores do HIV	43
4.6.1. Análise do Número, Dimensões, Profundidade e Localização das Úlceras Esofágicas	43
4.6.2. Avaliação Etiológica das Úlceras Esofágicas pela EDA	44
4.6.3. Caracterização Endoscópica das Úlceras Esofágicas	45
4.7. Avaliação Histológica	47
4.7.1. Análise Morfológica do Processo Inflamatório pelo Método de Hematoxilina-Eosina	47
4.7.2. Verificação do Número de Fragmentos Obtidos de Biópsias das Úlceras Esofágicas	51
4.7.3. Pesquisa Imuno-histoquímica para CMV e HSV	52
4.7.4. Análise Comparativa entre os Métodos Diagnósticos para Avaliação de Úlcera Esofágica de Etiologia Viral	54
4.7.4.1. Análise Comparativa entre EDA e Histologia ao H&E para Avaliação de Úlcera Esofágica de Etiologia Viral	55
4.7.4.2. Análise Comparativa entre EDA e IH para o Diagnóstico de Úlcera Esofágica de Etiologia Viral	56
4.7.4.3. Análise Comparativa entre os Métodos Diagnósticos de H&E e IH	57
4.7.5. Avaliação do Impacto dos Métodos de Coloração Especial na Pesquisa de Fungos e BAAR	58
5. DISCUSSÃO	59
6. CONCLUSÕES	72
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	74
8. ANEXOS	88

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. Considerações Epidemiológicas Gerais

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) é uma das mais devastadoras pandemias da história baseada não somente na sua distribuição mundial, mas também por sua letalidade (WILCOX & SAAG, 2008).

As primeiras descrições de casos de AIDS ocorreram em 1981. Desde então, a infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) tem crescido em grandes proporções, resultando em 65 milhões de infectados e 25 milhões de mortes no mundo, com aproximadamente 14.000 novos casos ocorrendo diariamente (MMWR, 2006).

No decorrer do ano de 2005, estimou-se que 38,6 milhões de pessoas no mundo encontravam-se infectadas pelo HIV, sendo detectados neste ano 4,1 milhões de casos novos e 2,8 milhões de mortes em decorrência da AIDS (MMWR, 2006).

O HIV continua afetando desproporcionalmente certas regiões geográficas e sub-populações (MMWR, 2006). Na África subsaariana, região onde 10% da população do mundo reside, a prevalência da infecção pelo HIV varia de 10 a 20% (WILCOX & SAAG, 2008).

No Brasil, desde a identificação do primeiro caso de AIDS, em 1980, até junho de 2007, foram notificados 474.273 casos, sendo 289.074 no Sudeste, 89.250 no Sul, 53.089 no Nordeste, 26.757 no Centro Oeste e 16.103 no Norte (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

1.2. Estrutura do HIV

O HIV foi descrito como causador da AIDS por LUC MONTAGNIER e FRANÇOISE BARRÉ-SINOUSI da França e ROBERT GALLO dos Estados Unidos em vinte de maio de 1983 (SCHERER ET al., 2008; WIKIPÉDIA, 2008).

O HIV é um retrovírus, membro da família *retroviridae*, pertencente à subfamília lentivírus. Os lentivírus são conhecidos por suas propriedades citolítica e imunossupressiva, possuindo um genoma complexo contendo genes acessórios e regulatórios (COSTIN, 2007; SUDHARSHAN & BISWAS, 2008; SPACH & KEEN, 1997; LENNOX & KLASSEN, 1998).

O HIV contém duas fitas idênticas de genoma RNA acondicionadas em um núcleo de proteínas virais cercadas por uma dupla camada de fosfolipídeos derivada da membrana da célula hospedeira, incluindo proteínas virais de membrana. O genoma de RNA do HIV tem aproximadamente 9,2 Kb. Repetições terminais longas (LTRs) em cada extremidade do genoma regulam a expressão genética viral, a integração viral no genoma do hospedeiro e a replicação viral (COSTIN, 2007; SUDHARSHAN & BISWAS, 2008; SPACH & KEEN, 1997; WIKIPEDIA, 2008; LENNOX & KLASSEN, 1998; IWEALA, 2004; ABBAS et. al., 2008).

As seqüências *gag* codificam as proteínas estruturais do núcleo. As seqüências *env* codificam as glicoproteínas gp120 e gp41 do envelope, necessárias para infectar as células. As seqüências *pol* codificam as enzimas transcriptase reversa, integrase e protease viral, necessárias para a replicação viral (COSTIN, 2007; SUDHARSHAN & BISWAS, 2008; SPACH & KEEN, 1997; WIKIPEDIA, 2008; LENNOX & KLASSEN, 1998; IWEALA, 2004; ABBAS et. al., 2008).

A transcriptase reversa é uma enzima que permite a transcrição do RNA viral em DNA. Esse processo permite também que o DNA neoformado seja incorporado ao genoma da célula hospedeira (COSTIN, 2007; SUDHARSHAN & BISWAS, 2008; SPACH & KEEN, 1997; WIKIPEDIA, 2008; LENNOX & KLASSEN, 1998; IWEALA, 2004; ABBAS et. al., 2008).

Além dos genes retrovirais típicos, o HIV-1 também possui outros seis genes que são: Tat e Rev - genes regulatórios - e Vpu, Vpr, Vif e Nef - genes acessórios (COSTIN, 2007; WIKIPÉDIA, 2008; ABBAS et. al., 2008).

Foram identificados dois tipos de HIV denominados HIV-1 e HIV-2. O HIV-1 é a causa mais freqüente de AIDS. O HIV-2, que tem estrutura genômica e antigenicidade diferente, também pode ocasionar uma síndrome clínica semelhante ao do HIV-1 (IWEALA, 2004).

De fato, a maioria dos indivíduos infectados pelo HIV carrega o tipo 1, que freqüentemente sofre mutações resultando numa diversidade de vírus geneticamente diferentes, classificados em dois grupos: grupo M e grupo O, baseados nas diferenças da seqüência dos genes do envelope viral (IWEALA, 2004). O grupo M é ainda dividido em nove subtipos diferentes denominados A, B, C, D, E, F, G, H, J e K (McCUTCHAN, 2006).

O subtipo mais comum na Europa e América é o subtipo B. Os subtipos A, C, D e E são comumente encontrados na África e Ásia (IWEALA, 2004).

1.3. Replicação Viral

O HIV adere-se preferencialmente em células com proteína CD4 na superfície: linfócitos T CD4⁺, monócitos e células da micróglia. Logo após a adesão do HIV à proteína CD4, ocorre fusão das membranas do vírus e do hospedeiro. Após esse processo, o núcleo viral entra na célula e a transcriptase reversa transforma o RNA viral hélice simples em DNA viral, que por sua vez integra-se ao DNA do hospedeiro (SPACH & KEEN, 1997).

O DNA integrado, chamado de provírus, pode ficar latente ou reativar-se intermitentemente. Durante o processo de reativação, a célula hospedeira transcreve o DNA proviral em RNA mensageiro, seguindo-se a transcrição do mRNA viral em proteínas virais. Essas proteínas são então clivadas e montadas em um vírion incompleto que é finalmente eliminado da célula. Durante o processo de eliminação, o vírion incompleto é revestido com componentes da membrana do hospedeiro, formando um vírion HIV completo (SPACH & KEEN, 1997).

1.4. Infecção pelo HIV

Os principais fatores de risco para a aquisição do HIV são: relações sexuais com infectados pelo HIV sem uso de preservativos, sejam homo, bi ou heterossexuais; usuários de drogas endovenosas com compartilhamento de seringas; reutilização de objetos perfurocortantes com presença de sangue ou fluidos contaminados pelo HIV e/ou transmissão vertical, ou seja o recém-nascido de mãe portadora do HIV pode ser infectado pelo vírus durante a gestação, no parto ou por meio da amamentação (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

No Brasil, o número de heterossexuais infectados por HIV tem aumentado proporcionalmente com a epidemia, sobretudo entre mulheres. Nessa população, a taxa de transmissão vertical pelo HIV pode chegar a 20%. No ano de 2004, estimou-se que cerca de 12.000 parturientes estavam infectadas pelo HIV no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

A infecção primária pelo HIV-1 é assintomática em aproximadamente 50% dos casos, ao passo que os outros 50% nas primeiras quatro semanas após a infecção desenvolvem sintomas semelhantes a uma gripe com febre, cefaléia, dor de garganta com faringite e/ou

linfadenopatia generalizada. Durante a infecção primária, os títulos virais são extremamente altos no sangue periférico e o número de linfócitos T CD4⁺ decresce significativamente. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008; SUDHARSHAN & BISWAS, 2008; WIKIPÉDIA, 2008; ABBAS et. al., 2008).

O início da resposta celular imune específica ao HIV-1 e a subsequente síntese de anticorpos específicos promove o declínio da carga viral plasmática e a cronificação da infecção. O estágio assintomático da infecção, denominado “latência clínica”, é acompanhado de replicação viral persistente, rápida queda de vírions plasmáticos e de linfócitos T CD4⁺. Durante o curso da latência clínica, que pode estender-se por mais de 20 anos, o número de linfócitos T CD4⁺ decresce continuamente. Nesta fase, o sistema imune possui maior capacidade de controlar as infecções oportunistas (SUDHARSHAN & BISWAS, 2008; ABBAS et. al., 2008).

A doença sem a terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART) progride para a fase final chamada AIDS, quando a contagem de células T CD4⁺ está abaixo de 200 células/ μ L. Os pacientes com AIDS podem apresentar uma combinação de infecções oportunistas, neoplasias, caquexia (Síndrome de emaciação do HIV), insuficiência renal (nefropatia do HIV) e degeneração do sistema nervoso central (encefalopatia do HIV) (ABBAS et. al. 2008).

A taxa de progressão da doença é altamente variável, além disso, avanços na terapia anti-retroviral mudaram a evolução da doença e reduziram acentuadamente a incidência de infecções oportunistas graves e tumores (ABBAS, 2008).

1.5. Estadiamento Clínico

O estadiamento clínico dos pacientes portadores do HIV baseia-se no sistema de classificação recomendada pelo Centers for Disease Control and Prevencion (CDC) (MMWR, 2008).

O sistema fundamenta-se em quatro estágios categorizados de acordo com os níveis séricos de linfócitos CD4⁺ (TABELA 1) e condições definidoras de AIDS.

Tabela 1: Definição de caso para a infecção pelo HIV entre adultos e adolescentes (com idade > 13 anos) – CDC, Estados Unidos. Fonte: MMWR, 2008.

Estágio	Evidência Laboratorial	Evidência Clínica
Estágio 1	Confirmação laboratorial da infecção pelo HIV e contagem de linfócitos T CD4 > 500 células / μ L ou percentual de linfócitos T CD4 $\geq$ 29	Evidência clínica não requerida (porém nenhuma condição definidora de AIDS)
Estágio 2	Confirmação laboratorial da infecção pelo HIV e contagem de linfócitos T CD4 de 200-499 células / μ L ou percentual de linfócitos T CD4 de 14-28	Evidência clínica não requerida (porém nenhuma condição definidora de AIDS)
Estágio 3	Confirmação laboratorial da infecção pelo HIV e contagem de linfócitos T CD4 de <200 células / μ L ou percentual de linfócitos T CD4 <14	Ou documentação de uma condição definidora de AIDS (com confirmação laboratorial da infecção pelo HIV)
Estágio Desconhecido	Confirmação laboratorial da infecção pelo HIV e nenhuma informação sobre a contagem de linfócitos T CD4 ou percentagem	E nenhuma informação sobre a presença de condições definidoras de AIDS.

Neste sistema, consideram-se as seguintes condições definidoras de AIDS:

- Infecções bacterianas múltiplas ou recorrentes
- Candidíase em brônquio, traquéia ou pulmões
- Candidíase esofágica
- Câncer cervical invasivo
- Coccidioidomicose disseminada ou extra-pulmonar
- Criptococose extra-pulmonar
- Criptosporidiose crônica intestinal (com mais de um mês de duração)
- Doença pelo Citomegalovírus (excetuando fígado, baço ou linfonodos) com início há mais de um mês
- Retinite por Citomegalovírus (com perda da visão)
- Encefalopatia relacionada ao HIV

- Herpes vírus simples: úlceras crônicas (com mais de um mês de duração) ou bronquite, pneumonite ou esofagite (início há mais de 1 mês)
- Histoplasmose disseminada ou extra-pulmonar
- Isosporíase intestinal crônica (com mais de um mês de duração)
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma de Burkitt
- Linfoma imunoblástico
- Linfoma primário cerebral
- *Mycobacterium avium complex* ou *Mycobacterium Kansasii* disseminado ou extra-pulmonar
- *Mycobacterium tuberculosis* pulmonar, qualquer outro sítio, disseminada ou extra-pulmonar
- *Mycobacterium*, outras espécies ou espécies não identificadas, disseminada ou extra-pulmonar
- Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*
- Pneumonia recorrente
- Leucoencefalopatia multifocal progressiva
- Septicemia recorrente por *Salmonella*
- Toxoplasmose cerebral, com início há mais de um mês
- Síndrome debilitante atribuída ao HIV

1.6. Trato Gastrointestinal

A superfície da mucosa do trato gastrointestinal forma um sítio anatômico e fisiológico, servindo como barreira estrutural e imunológica contra microorganismos.

A maioria dos linfócitos do nosso organismo encontra-se no trato gastrointestinal, portanto, a infecção pelo HIV, por causar danos ao sistema imunológico, atinge diretamente este órgão (DOUEK et. al., 2009).

KOTLER et. al. (1984) observaram que indivíduos infectados pelo HIV têm anormalidades histológicas na mucosa gastrointestinal, má absorção e depleção de linfócitos. Tem sido demonstrado que durante a fase aguda da infecção pelo HIV, ocorre grande depleção dos linfócitos T CD4⁺ na mucosa gastrointestinal, provavelmente decorrente da

infecção viral. No entanto, esta depleção continua durante o curso de toda a doença e representa considerável agressão ao sistema imune, mas nem o tempo ou a sua extensão é refletida na contagem de células T CD4⁺ no sangue periférico. Além da perda de células T CD4⁺, o perfil de expressão gênica em biópsias do trato gastrointestinal revela que genes associados à regulação do ciclo celular, metabolismo lipídico, barreira de células epiteliais e funções digestivas estão suprimidos em indivíduos infectados (DOUEK et. al., 2009).

Os portadores do HIV cursam com complicações gastrointestinais decorrentes de infecções oportunistas sendo consideradas como a maior causa de morbidade e mortalidade nesses pacientes. Desde a introdução da HAART, a incidência dessas patologias tem diminuído (DOUEK et. al., 2009; MÖNKEMÜLLER et. al., 2005; AI LIAN et. al., 2007; MÖNKEMÜLLER et. al., 2000).

A HAART pode suprimir a replicação viral, aumentar o número absoluto de linfócitos T CD4⁺ e prolongar a sobrevida desses pacientes (DOUEK et. al., 2009; MÖNKEMÜLLER et. al., 2005; AI LIAN et. al., 2007; MÖNKEMÜLLER et. al., 2000).

No entanto, têm se observado que as infecções oportunistas no trato gastrointestinal continuam presentes em alguns pacientes que fazem uso de HAART na proporção de 1:10. Entre os fatores apontados como os causadores do evento, estão a resistência viral e a diminuição da biodisponibilidade das drogas (MÖNKEMÜLLER et. al. 2005).

1.7. Doença Esofágica na AIDS

O tropismo de muitos patógenos pela mucosa escamosa do esôfago (*Candida*, citomegalovírus e herpes) assim como o aparecimento de novas doenças (úlceras esofágicas idiopáticas) estabeleceram o trato gastrointestinal superior como sítio comum para essas complicações. A endoscopia digestiva alta (EDA) em portadores do HIV sintomáticos possibilita um diagnóstico específico em aproximadamente 75% dos casos (WILCOX & SAAG, 2008).

O esôfago é um sítio freqüente de infecções oportunistas em pacientes imunocomprometidos e os sintomas esofágicos são a segunda causa mais comum de manifestação gastrointestinal, ocorrendo em 40 a 50 % desses indivíduos podendo ter um impacto significativo no seu estado nutricional (WILCOX, 1992; SMITH et. al., 1993; ZAIDI & CERVIA, 2002).

A *Candida* é a causa infecciosa mais comum de esofagite em portadores do HIV, ocorrendo em 50 a 79% dos pacientes sintomáticos. Além da *Cândida albicans*, outras espécies incluindo *C. tropicalis*, *C. Krusei*, *C. dublinensis*, *C. parapsilopsis* e *C. glabrata* têm sido associadas à doença oral e esofágica nessa população e podem ocorrer concomitantemente a outras doenças infecciosas (ZAIDI & CERVIA, 2002, ATTWOOD & LAMB, 2008; SOMMER et. al. 2003).

O patógeno viral mais comum que causa doença esofágica em portadores do HIV é o Citomegalovírus (CMV), sendo observado em 10 a 40% das biópsias endoscópicas de lesões esofágicas. O CMV e a *Candida* podem coexistir em cerca de 20% das lesões esofágicas (ZAIDI & CERVIA, 2002; ATTWOOD & LAMB, 2008).

O Herpes Simples do tipo I (HSV I) é considerado um patógeno primário incomum no esôfago de paciente HIV positivo, embora seja uma freqüente causa de doença oral em pacientes transplantados imunossuprimidos (ZAIDI & CERVIA, 2002). Estudo prospectivo de 100 pacientes HIV positivo com esofagite ulcerada realizado por WILCOX et. al. (1995), identificou a esofagite por HSV I em somente 5% dos casos em contraste com a prevalência de 50% da doença citomegálica.

Outros patógenos virais menos comuns de doença esofágica são Epstein-Barr, papovavírus humano e Herpes vírus tipo 6 (ZAIDI & CERVIA, 2002; LAINE & BONACINI, 1994).

Outras causas não virais menos freqüentes de doença esofágica incluem micobactérias (*Mycobacterium tuberculosis* e *Mycobacterium avium complex*), úlceras induzidas por drogas, linfoma, histoplasmose e paracoccidioidomicose (INDORF & PEGRAM, 1992; NOYER & SIMON, 1997; WILCOX, 2004).

O envolvimento esofágico pelo *Histoplasma capsulatum* é incomum, geralmente decorrente da histoplasmose pulmonar complicada, com envolvimento mediastinal ou pela disseminação da doença (NOYER & SIMON, 1997; LAMPS et. al., 2000; KAHN et. al., 2005; FORSMARK et. al., 1990).

FUCCI et. al. (1997) descreveram um caso de histoplasmose esofágica primária em paciente com comprometimento imunológico decorrente do uso crônico de corticóide.

REZENDE et. al. (2009) descreveram outro caso de histoplasmose esofágica associada à tuberculose, em um indivíduo com AIDS.

A Paracoccidioidomicose (PCM) é endêmica na América Latina, especialmente no Brasil, onde a micose profunda é mais comum. A incidência estimada da associação desta micose com o HIV no período de Agosto de 1980 a Agosto de 1999 foi de 0,02% em

comparação com a histoplasmose que mostrou 1,4% neste mesmo período (MARQUES et. al., 2000). A relativa baixa frequência da PCM associada a AIDS pode ser relacionada à quimioprofilaxia de rotina para a pneumonia por *Pneumocystis jirovecii/ carinii* com cotrimoxazole, droga também eficiente contra o *P. brasiliensis*, ou mesmo devido a efeitos protetores de compostos usados para o tratamento ou prevenção da candidíase ou outras infecções fúngicas (MARQUES et. al. 2000; NISHIOKA, 1996).

A lesão do trato digestivo pelo *P. brasiliensis* pode ser primária ou secundária e todos os segmentos podem ser comprometidos (MARQUES et. al., 2000; NISHIOKA, 1996). A intersecção entre a AIDS e a PCM pode resultar em uma micose grave, disseminada (SILVA-VERGARA et. al. 2003).

O comprometimento esofágico pela PCM é extremamente raro. Há poucos relatos de casos em pacientes não infectados pelo HIV, como descritos por OLIVEIRA e col (1962) e por ZILLOTTO JÚNIOR e col (1980).

Ulcerações esofágicas idiopáticas (UEI) são entidades cuja incidência vem aumentando no HIV e chegam a ser tão frequentes quanto à esofagite por CMV, compreendendo cerca de 40% dos casos (ZAIDI & CERVIA, 2002; NOYER & SIMON, 1997; CALORE et. al., 1997; KOTLER et. al., 1992).

O papel patogênico do HIV na UEI, tanto na fase de seroconversão aguda da infecção pelo HIV, como na fase terminal da AIDS é pouco conhecido. A presença do genoma do HIV e/ou proteínas virais em todas as UEI sugere uma relação causal. No entanto, a expressão do HIV pode ocorrer como uma resposta a inflamação esofágica (KOTLER et. al., 1992). Estudos in vitro têm demonstrado que mediadores inflamatórios e citocinas são capazes de reativar o HIV da latência. É possível que esta lesão resulte de uma resposta inflamatória desordenada pela depleção de células imunorregulatórias que normalmente modulam a resposta inflamatória. A resposta inflamatória pode ser inapropriada devido ao aumento de citocinas ou a outros fatores que levam a infiltração excessiva ou de granulação de neutrófilos, eosinófilos ou mastócitos (KOTLER et. al., 1992). O HIV pode ter um papel no processo tardio através da sua capacidade de alterar a expressão de citocinas (ZAIDI & CERVIA, 2002; KOTLER et. al. 1992) com aumento de interleucina 6, interleucina 1, metabólitos do ácido araquidônico e fator de necrose tumoral α (ZAMBRANO et. al. 1999).

Partículas virais como HIV-RNA, HIV p24 e HIV gp41 têm sido identificadas pela técnica de hibridização in situ e imunoperoxidase em biópsias de UEI. No entanto, o HIV também tem sido identificado em 36% dos pacientes infectados, e encontra-se localizado nas

células inflamatórias da mucosa esofágica, sem relação com os sintomas clínicos, alterações inflamatórias, úlceras ou infecções esofágicas (ZAMBRANO et. al., 1999).

Linfomas e sarcoma de Kaposi constituem mais de 90% das lesões neoplásicas malignas que afetam infectados pelo HIV (WILCOX, 1992; ZAIDI & CERVIA, 2002).

A prevalência de HIV relacionado ao linfoma é estimada em 1,2% a 12,4% (HAMED & HOFFMAN, 1998). Cerca de $\frac{3}{4}$ dos linfomas não Hodgkin associados ao HIV tem localização extranodal, sendo o mais comum o tipo célula B de alto grau. Dentre os sítios extranodais envolvidos, o trato gastrointestinal está acometido em 17% a 28% dos casos (WEERATUNGE et. al., 2004). O esôfago é um raro sítio primário de apresentação extranodal de linfoma associado ao HIV, ocorrendo em menos de 1% de todos os casos de linfoma do trato gastrointestinal (BERNAL & JUNCO, 1986; CHOW et. al. 1996). Afeta a sua porção distal do esôfago com envolvimento contíguo com o fundo gástrico (CHOW et. al., 1996).

O sarcoma de Kaposi gastrointestinal usualmente está associado à doença cutânea e as lesões esofágicas são achados incidentais na endoscopia digestiva alta. O envolvimento gástrico ou duodenal é mais comum que o esofágico (WILCOX, 2002).

Esofagites induzidas por drogas podem ser resultado da variedade de medicações utilizadas, sendo a zidovudina e a zalcitabina as mais freqüentemente relacionadas (ZAIDI & CERVIA, 2002; INDORF & PEGRAM, 1992; NOYER & SIMON, 1997; MÖNKEMÜLLER & WILCOX, 2000).

A doença de refluxo gastroesofágico (DRGE) é incomum em pacientes HIV positivo (ZAIDI & CERVIA, 2002; INDORF & PEGRAM, 1992; NOYER & SIMON, 1997). A razão para esta baixa prevalência não é completamente conhecida. Isto pode ser parcialmente devido à hipocloridria, descrita por alguns pesquisadores, presente em aproximadamente 25% dos pacientes no estágio final da doença (LAKE-BAKAAR et. al. 1988), não verificado por outros que encontraram a produção de ácido normal (SHAFFER et. al., 1992; BELITSOS et. al., 1992).

1.7.1. Manifestações Clínicas Esofágicas

Os sintomas esofágicos mais comumente referidos pelo paciente HIV positivo são a disfagia e/ou odinofagia. Sintomas incomuns incluem soluços, dor torácica e sangramento gastrointestinal. As manifestações clínicas variam de acordo com o tipo de infecção esofágica

em questão (LAINE & BONACINI, 1994; BONACINI et. al. 1993; BASHIR & WILCOX, 1996).

A monilíase esofágica é a causa mais comum de infecção oportunista no paciente com AIDS. Pode ser assintomática ou cursar com disfagia e odinofagia que são os sintomas mais frequentes. O acometimento esofágico pela *Candida* pode ocorrer em qualquer estágio da infecção pelo HIV, mas é usualmente vista em pacientes com contagem de linfócitos T CD4⁺ menor que 200 células/ μ L, sendo que aproximadamente 90% dos pacientes apresentam contagem inferior a 100 células/ μ L (ZAIDI & CERVIA, 2002; NOYER & SIMON, 1997; WILCOX, 2004; WILCOX, 2002; CONNOLLY et. al., 1989).

A esofagite por CMV difere na apresentação clínica das outras infecções esofágicas. A odinofagia é a principal manifestação clínica, enquanto a disfagia é incomum quando comparada com a esofagite por *Candida*. Náusea, vômitos, febre, dor epigástrica, diarreia e perda de peso têm sido frequentemente descritas refletindo a natureza sistêmica da infecção (ZAIDI & CERVIA, 2002; NOYER & SIMON, 1997; LAINE et. al. 1992; MÖNKEMÜLLER & WILCOX, 2000; WILCOX et. al. 1990; BAEHR & MCDONALD, 1994; BONACINI et. al. 1991).

A doença citomegálica ocorre quando a contagem de linfócitos T CD4⁺ encontra-se em níveis inferiores a 100 células/ μ L e pode coexistir com outras infecções tais como a *Candida* e/ou Herpes Vírus (ZAIDI & CERVIA, 2002; NOYER & SIMON, 1997; LAINE et. al. 1992; MÖNKEMÜLLER & WILCOX, 2000; WILCOX et. al. 1990; BAEHR & MCDONALD, 1994; BONACINI et. al. 1991).

A esofagite herpética apresenta-se como dor esofágica intensa, de início agudo e dificuldade de deglutição. Náusea, vômitos, hematêmese e febre podem estar presentes. Acometimento oral, cutâneo e labial ocorre em somente 19% a 38% dos casos (NOYER & SIMON, 1997; WILCOX, 2004; WILCOX, 2002; GÉNÉREAU et. al., 1996; MCBANE & GROSS, 1991, AGHA et. al., 1986; BAEHR & MCDONALD, 1994; BONACINI et. al., 1991). Assim como o CMV, a infecção herpética cursa mais frequentemente quando a contagem de linfócitos T CD4 é inferior a 100 células/ μ L e a sua incidência aumenta quando esta contagem exibe níveis inferiores a 50 células/ μ L (NOYER & SIMON, 1997; WILCOX, 2004; WILCOX, 2002; GÉNÉREAU et. al. 1996; MCBANE & GROSS, 1991, AGHA et. al., 1986; BAEHR & MCDONALD, 1994; BONACINI et. al., 1991).

UEIs geralmente ocorrem no estágio avançado da AIDS sendo a contagem de CD4 inferior a 50 células/ μ L em muitos pacientes. O sintoma predominante é a odinofagia intensa, acompanhada de dor torácica, desidratação e perda de peso. Úlceras dolorosas e auto-

limitadas têm sido descritas durante a síndrome de seroconversão aguda do HIV (ZAIDI & CERVIA, 2002; NOYER & SIMON, 1997; WILCOX, 2004; KOTLER et. al., 1992; BAEHR & MCDONALD, 1994; RABENECK et. al., 1990; EHRENPREIS & BOBER, 1996; FUSADE et. al., 1992; BARTELSMAN et. al. 1990; ZAMBRANO et. al., 1999).

O envolvimento esofágico pela histoplasmose é decorrente principalmente de uma complicação pulmonar com adenite mediastinal (infecção aguda) ou como consequência tardia de um processo cicatricial resultado de uma mediastinite fibrosante. Clinicamente expressa-se através de disfagia e odinofagia, que podem persistir semanas ou meses na fase aguda e como uma disfagia intratável na fase crônica (LAMPS et. al. 2000; KAHN et. al., 2005; FUCCI & NIGHTENGAL, 1996; FORSMARK et. al., 1990; REZENDE et. al., 2009).

O sarcoma de Kaposi gastrointestinal é usualmente assintomático e associado com a doença cutânea. A doença esofágica sintomática pode estar presente na ausência das lesões de pele traduzindo-se clinicamente por disfagia intratável (WILCOX, 1992; BARRISON et. al. 1988).

Linfoma não-Hodgkin é causa rara de doença esofágica podendo tanto ser o sítio primário da neoplasia quanto resultado de metástases, ocorrendo com disfagia e perda de peso (WILCOX, 1992; BERNAL & JUNCO, 1986; HAMED & HOFFMAN, 1998; WEERATUNGE et. al., 2004).

1.7.2. Diagnóstico

1.7.2.1. História Clínica

A suspeita clínica de acometimento esofágico em portadores do HIV faz-se na presença de sintomas, especialmente a disfagia e a odinofagia. Raramente, a manifestação inicial da doença esofágica é uma complicação do tipo sangramento gastrointestinal. Os pacientes devem ser questionados quanto ao uso de medicações orais que possam induzir esofagites, sintomas sistêmicos, presença de lesões cutâneas, refluxo gastroesofágico e infecções (NOYER & SIMON, 1997; WILCOX, 2002; BAEHR & MCDONALD, 1994; DIETERICH & WILCOX, 1996; BONACINI, 2001).

1.7.2.2. Exame Físico

Em pacientes com odinofagia ou disfagia, o exame físico inicial deve incluir a avaliação da cavidade oral e faringe, cujas lesões podem estar associadas às doenças esofágicas. Deve-se inspecionar ainda a pele e o exame de retina deve ser efetuado para exclusão de retinite infecciosa (NOYER & SIMON, 1997; WILCOX, 2002; BAEHR & MCDONALD, 1994; DIETERICH & WILCOX, 1996; BONACINI, 2001).

1.7.3. Exames Complementares

1.7.3.1. Avaliação Endoscópica

A EDA é o método de maior valor na avaliação da doença esofágica nos pacientes HIV positivos, propiciando, através da visualização direta da mucosa, subsídios para diagnóstico etiológico presuntivo e coleta de material para investigação complementar. O aspecto endoscópico pode sugerir a etiologia, embora o diagnóstico etiológico definitivo seja feito pelos achados histológicos e algumas vezes por cultura específica (ZAIDI & CERVIA, 2002; NOYER & SIMON, 1997; WILCOX, 2004; BONACINI, 2001; DANCYGIER, 1992; SALGADO et. al., 2002).

Endoscopicamente, a esofagite por *Candida* revela-se como placas esbranquiçadas, de aspecto algodinoso, que recobrem a mucosa podendo envolver até o esôfago inteiro, causando ocasionalmente obstrução luminal. Raramente causa úlceras (ZAIDI & CERVIA, 2002; NOYER & SIMON, 1997; WILCOX, 2004; WILCOX, 2002; WILCOX & SCHWARTZ, 1996).

De acordo com os aspectos endoscópicos, a gravidade da esofagite fúngica pode ser graduada segundo KODSI et. al. (1976) como: grau I - poucas placas brancas elevadas de até 2mm, com hiperemia mas sem edema ou ulceração; grau II - múltiplas placas brancas elevadas maiores que 2mm, com hiperemia e edema mas sem ulceração; grau III - placas elevadas confluentes, lineares e nodulares, com hiperemia e ulceração; grau IV - achados do grau III com presença de membranas friáveis e ocasionalmente diminuição do lúmen esofágico.

Destacamos ainda a classificação endoscópica de WILCOX (1995) que avalia o grau de infecção pela *Candida* como: grau I- placas esparsas envolvendo menos que 50% da mucosa esofágica; grau II - placas esparsas comprometendo mais que 50% da mucosa esofágica; grau III - placas confluentes, reversíveis à insuflação, que recobrem circunferencialmente pelo menos 50% da mucosa; grau IV - placas circunferenciais com estenose, não reversível à insuflação.

O diagnóstico definitivo da monilíase esofágica é estabelecido através de escovado esofágico ou biópsias com subsequente coloração especial para fungos (WILCOX & SCHWARTZ, 1996; LAINE et. al., 1992; BAEHR & MCDONALD, 1994).

A esofagite por CMV é caracterizada por ulcerações, grandes (>2cm), extensas, superficiais e profundas, circunscritas, com bordas marcadas, usualmente sem anormalidades da mucosa vizinha. Localizam-se no terço médio a distal do esôfago (ZAIDI & CERVIA, 2002; NOYER & SIMON, 1997; WILCOX, 2004; WILCOX et. al., 1990; BAEHR & MCDONALD, 1994; DIETERICH & WILCOX, 1996; LAGUNA et. al., 1993; WILCOX & SCHWARTZ, 1994).

Estudo realizado por WILCOX et. al. (1994) de 141 úlceras esofágicas (UE) por CMV em 33 pacientes portadores da AIDS, demonstrou maior incidência das lesões no esôfago médio (57%) e menor no distal (32%). As úlceras eram múltiplas em 58% dos casos, com 3 pacientes apresentando mais de 10 úlceras. As lesões variaram de tamanho sendo menores de 1,0 cm em diâmetro em 43% e maiores que 3,0 cm em 18% dos casos. A profundidade também foi variável, com 46% superficiais e 8% profundas.

O Herpes vírus simples (HSV) produz ulcerações superficiais, múltiplas, pequenas, localizadas no terço distal, podendo apresentar bordas elevadas ao redor de uma cratera central (“volcano ulcers”) (ZAIDI & CERVIA, 2002; NOYER & SIMON, 1997). Na infecção grave por HSV, úlceras confluentes podem ser encontradas com desnudação da mucosa esofágica. Esofagite difusa e erosiva também pode ser vistas (WILCOX, 2002; MCBANE & GROSS, 1991; AGHA et. al., 1986; BAEHR & MCDONALD, 1994). Ainda que a presença de pequenas vesículas seja um achado comum no paciente imunocompetente, este aspecto é raramente visto no paciente HIV positivo.

O HSV é facilmente identificável na biópsia, citologia ou cultura (WILCOX, 2002; MCBANE & GROSS, 1991; AGHA et. al., 1986; BAEHR & MCDONALD, 1994). GÉNÉREAU et. al. (1996) em um estudo de 34 portadores do HIV com esofagite, que incluiu avaliação radiológica, endoscópica, histológica e cultura, verificaram que a associação do exame histológico com a cultura é a mais indicada para um diagnóstico preciso e acurado de

infecção herpética, tendo obtido um diagnóstico definitivo em 82% da sua casuística, através desta metodologia.

UEIs apresentam-se endoscopicamente como úlceras isoladas ou múltiplas bem delimitadas, com margens nítidas, de profundidade variável, ovais ou arredondadas, freqüentemente denominadas gigantes. A úlcera idiopática e a esofagite por CMV são indistinguíveis clínica, endoscópica e radiologicamente, sendo necessárias múltiplas biópsias da lesão para diagnóstico definitivo e exclusão de outras etiologias infecciosas (WILCOX, 2002; BAEHR & MCDONALD, 1994; EHRENPREIS & BOBER, 1996).

Ulcerações da mucosa esofágica relacionadas ao vírus da imunodeficiência humana têm sido identificadas na fase de seroconversão. Endoscopicamente são observadas pequenas ulcerações com bordas hiperemiadas, medindo de 0,3 a 1,5cm, com formas arredondadas ou ovais, margens bem delimitadas, podendo localizar-se em todo o esôfago ou somente no terço médio. A mucosa entre as úlceras é normal. A etiopatogenia destes achados parece estar relacionada com o HIV, especialmente com a liberação de citocinas (RABENECK et. al., 1990; FUSADE et. al., 1992; BARSTELSMAN et. al. 1990; ZAMBRANO et. al., 1999).

Úlceras esofágicas decorrentes de infecções por fungos tais como o *Histoplasma capsulatum* e o *Paracoccidioides brasiliensis* são menos freqüentes.

O *Histoplasma capsulatum* raramente coloniza ou infecta primariamente o esôfago, sendo mais comum na forma disseminada da doença. Endoscopicamente são observadas erosões e ulcerações, bem como estenose, acometendo o terço distal do esôfago (WILCOX, 2002). No relato de caso de histoplasmose esofágica primária, descrito por FUCCI et. al. (1997), a EDA revelou áreas de ulceração difusa com aparência nodular no esôfago distal.

A nossa casuística revelou um caso de UE por *Histoplasma capsulatum* confirmada à histologia através de estudos imuno-histoquímicos (IH) apresentando-se à EDA como uma úlcera rasa de aproximadamente 0,7cm de extensão localizada no terço distal do esôfago (REZENDE et. al., 2009).

Os relatos de literatura de *P. brasiliensis* em esôfago são de pacientes não infectados pelo HIV, descritos por OLIVEIRA et. al., 1962 e ZILIOOTTO JÚNIOR et. al., 1980. Os achados endoscópicos referidos são de lesões sugestivas de neoplasia, localizadas nos terços superior e médio, estenosante e circunferencial vegetante respectivamente (OLIVEIRA et. al., 1962; ZILIOOTTO JÚNIOR et. al., 1980).

Os linfomas e sarcomas de Kaposi são ocasionais causas de UE.

A aparência endoscópica do linfoma esofágico descrita por BERNAL & DEL JUNCO (1986) e por RADIN (1993) são similares, apresentando-se como massas nodulares,

polipóides e ulceradas. CHOW et. al.(1996) descreveram um caso de linfoma esofágico primário em paciente com AIDS com apresentação distintamente diferente, sendo detectada uma úlcera única, plana e circunferencial.

As características endoscópicas do sarcoma de Kaposi esofágico são similares à doença cutânea apresentando-se como lesões maculares ou em placas violáceas. Com a progressão do tumor, as lesões tornam-se nodulares e eventualmente massas solitárias podem ser encontradas. Ulcerações podem ocorrer quando as lesões atingem grandes dimensões (WILCOX, 2002; FRIEDMAN et. al., 1985; BARRISON et. al., 1988).

1.7.3.2. Exame Anátomo-Patológico

O exame anátomo-patológico é essencial para o estabelecimento de um diagnóstico definitivo da esofagite infecciosa, propiciando uma abordagem terapêutica específica e eficiente. O diagnóstico de doenças gastrointestinais virais causadas por CMV e HSV apóia-se na identificação microscópica do efeito citopático viral em biópsias de mucosa (WILCOX, 2002; WILCOX et. al. 1996; GOODGAME et. al., 1993; CULPEPPER-MORGAN et. al., 1987; SCHWARTZ & WILCOX, 1992).

WILCOX et. al. (1996) demonstraram a importância da amostragem tecidual no diagnóstico das alterações morfológicas nas esofagites virais em 100 pacientes HIV positivos com úlcera esofágica detectada à EDA. Este estudo mostra que a sensibilidade para o diagnóstico de esofagite por CMV é tanto maior quanto maior for à amostragem das lesões sendo de 80%, 90% e 99% para três, seis e dez fragmentos respectivamente.

O diagnóstico histológico de infecção pelo CMV pode ser feito através da coloração de Hematoxilina–Eosina (H&E) em amostras da mucosa e submucosa esofágica. Os efeitos citopáticos típicos e clássicos são definidos pela: 1- presença de citomegalia (3 a 4 vezes o tamanho de uma célula normal) e 2- inclusão intranuclear homogênea e eosinofílica [inclusão intra nuclear tipo A de COWDRY (1934)]. O CMV produz tanto inclusões intranucleares quanto intracitoplasmáticas. As inclusões intracitoplasmáticas aparecem posteriormente às intranucleares e não estão presentes em todas as células infectadas. Logo, não devem ser consideradas como critério mínimo para infecção por CMV. As células envolvidas são tipicamente células endoteliais. Efeitos citopáticos atípicos observados em alguns casos são caracterizados por cariomegalia (cerca de 2 a 3 vezes o tamanho normal) sem evidências de inclusões intranucleares, anfofilia e grânulos eosinofílicos citoplasmáticos, porém são

insuficientes para um diagnóstico definitivo. A identificação dessas alterações é pertinente no sentido de alertar e redobrar a vigilância do patologista para a possibilidade diagnóstica de esofagite viral (SCHWARTZ & WILCOX, 1992).

SCHWARTZ & WILCOX (1992) recomendam a realização de hibridização *in situ* para CMV na presença de alterações atípicas detectadas ao H&E. Outros métodos altamente específicos para o diagnóstico de CMV e HSV são a IH e a fluorescência direta (ZAIDI & CERVIA, 2002).

As alterações histológicas observadas na infecção herpética em sítios revestidos por um epitélio escamoso estratificado seguem um espectro evolutivo. As alterações iniciais notadas em uma fase pré-ulcerativa são seguidas por destruição do epitélio com resultante formação da ulceração (BUSS & SCHARYJ, 1979). Inicialmente uma úlcera pequena é formada, porém o aumento de tamanho ocorre pela progressão da infecção das células epiteliais que circundam a lesão e pela confluência de suas áreas adjacentes. Quando a ulceração ocorre, as alterações herpéticas são evidentes somente nas suas margens. Subseqüentemente, a base necrótica da lesão pode infectar-se secundariamente por bactérias e/ou fungos (BUSS & SCHARYJ, 1979).

Histologicamente, o diagnóstico de infecção herpética depende da presença de alterações celulares típicas, usualmente encontradas na borda da úlcera, tipicamente no epitélio escamoso e consistem de células gigantes multinucleadas, corpos de inclusão intranuclear tipo A de COWDRY (1934) com núcleos aspecto de vidro-fosco, degeneração baloniforme e marginação cromatínica. Inclusões citoplasmáticas estão ausentes. O HSV é facilmente identificado em biópsias, citologia e culturas (BUSS & SCHARYJ, 1979; GREENSON et. al., 1991; SINGH et. al., 1998).

A ulceração na esofagite por *Candida* é rara e é observada em pacientes com doença endoscópica grave. A infecção é superficial, limitada ao epitélio na sua porção mais superior (WILCOX & SCHWARTZ, 1996). O diagnóstico histopatológico baseia-se na identificação do fungo caracterizado por pseudohifas, ocasionais hifas verdadeiras, esporos e brotamento de formas leveduriformes, facilmente reconhecidas através de métodos especiais de coloração como prata (Gomori metenamina prata - GMS), ácido periódico de Schiff (PAS) ou Gram (ZAIDI & CERVIA, 2002; WILCOX & SCHWARTZ, 1996; BAEHR & MCDONALD, 1994).

A UEI é definida, por WILCOX & SCHWARTZ (1994), como ulceração reconhecida endoscópica e histologicamente sem evidências de efeitos virais citopáticos avaliada por métodos diagnósticos de coloração de rotina ou especiais e sem nenhuma evidência clínica,

endoscópica, ou patológica de esofagite induzida por medicamentos ou DRGE. Os achados histológicos revelam uma inflamação aguda e crônica, tecido de granulação e extensão da úlcera a camada muscular do esôfago. As úlceras são recobertas por tecido de granulação havendo semelhanças com as lesões por CMV e HSV, porém os efeitos citopáticos estão ausentes. São necessárias múltiplas biópsias para a exclusão de etiologia infecciosa, assim como, a utilização de métodos especiais de coloração para descartar etiologias fúngicas (Prata), micobactérias (Ziehl-Neelsen-ZN) e IH para CMV e HSV (ZAIDI & CERVIA, 2002; BONACINI et. al., 1993; WILCOX, 2002; EHRENPREIS & BOBER, 1996; DIETERICH et. al., 1996).

Úlceras esofágicas específicas decorrentes de infecções fúngicas menos frequentes tais como *Paracoccidioides brasiliensis* e *Histoplasma capsulatum* necessitam da caracterização morfológica do fungo, através de biópsias, utilizando-se métodos especiais de coloração, cultura e IH (MARQUES et. al., 2000; LAMPS et. al., 2000; KAHN et. al., 2005; REZENDE et. al., 2009). Provas sorológicas específicas têm particular importância não só para o diagnóstico, como também na avaliação da resposta do hospedeiro ao tratamento específico. Os métodos disponíveis incluem imunodifusão direta, contra-imunoelektroforese, imunofluorescência indireta, ensaio imunoenzimático (Elisa) e imunoblot (SHIKANAI-YASUDA et. al. 2006; MARQUES et. al. 1995).

A PCM revela-se à histologia como um processo inflamatório granulomatoso. Os granulomas são frouxos e mal definidos. As áreas de necrose, por vezes extensas, especialmente em linfonodos, revelam grande número de formas fúngicas viáveis (SILVA-VERGARA et. al., 2003; GODOY et. al., 2006; MARQUES et. al., 1995).

A histoplasmose esofágica é demonstrada histologicamente por uma mucosa infiltrada por células inflamatórias agudas e crônicas, numerosas células contendo corpos arredondados intracitoplasmáticos (LAMPS et. al., 2000; KAHN et. al., 2005). Células gigantes multinucleadas, assim como inflamação granulomatosa podem ser notadas (FUCCI & NIGHTENGAL, 1997). O *Histoplasma capsulatum* é um fungo pequeno, uninucleado, usualmente presente em agrupamentos, no interior do citoplasma de macrófagos, com área clara circundando o organismo (pseudocápsula). Cora-se bem através dos métodos especiais de coloração de prata (GMS) e PAS. O diagnóstico diferencial inclui formas intracelulares de *Leishmania SP*, microformas de *Blastomyces dermatidis*, *Torulopsis glabrata* e microformas de *Cryptococcus Neoformans* (REZENDE et. al., 2009).

O linfoma esofágico na AIDS é comumente de alto grau, de grandes células ou imunoblástico e frequentemente de origem de células B (DAWSON et. al., 1961).

O sarcoma de Kaposi apresenta-se como lesão submucosa, constituída pela proliferação de células alongadas, agrupadas em fascículos, em associação com múltiplos canais vasculares todos arranjados ao acaso (FRIEDMAN et. al., 1985; SALTZ et. al., 1984).

WILCOX et. al. (2004) após um estudo comparativo prospectivo de escovado citológico, cultura viral e histologia para diagnóstico de esofagite ulcerada, em 40 pacientes com AIDS, recomendam o exame de múltiplas biópsias obtidas da base e borda da úlcera. Em casos de úlceras superficiais suspeitas de esofagite herpética, com impossibilidade de amostragem ampla, o escovado citológico e/ou cultura viral podem ser associados, aumentando assim a acurácia diagnóstica. Grandes úlceras solitárias ou múltiplas, bem circunscritas, suspeitas de etiologia idiopática ou CMV, podem requerer uma abordagem diagnóstica diferente daquela do HSV, segundo os autores. Baseados em seus achados, não recomendam escovados citológicos ou culturas virais para essas lesões, acreditam que se deva confiar na histologia, pela rapidez no diagnóstico e no custo reduzido, quando comparado com a adição da citologia e cultura.

MÖNKEMÜLLER et. al. (2000) realizaram um estudo prospectivo sobre a utilidade e o custo adicional da execução de métodos especiais de colorações para o diagnóstico de infecções oportunistas gastrointestinais em pacientes HIV positivos. Durante um período de 28 meses, 121 indivíduos foram avaliados através de endoscopias digestivas, alta e baixa, e 285 amostras teciduais foram obtidas de sítios do trato gastrointestinal. Os resultados finais apontaram uma sensibilidade de 97% e especificidade de 100% para a detecção do CMV, através da análise histológica pelo método de coloração de H&E, sendo identificadas inclusões virais típicas e atípicas. Neste estudo, os autores concluíram que a utilização de métodos especiais para diagnóstico, assim como a IH, pode ser justificada em casos de inclusões de CMV atípicas e na presença de forte suspeita clínica. Indicam ainda a utilização de métodos de coloração especial para o diagnóstico de esofagite por *Candida* em virtude de resultados falso-negativos que possam ocorrer durante a avaliação histológica ao H&E. Outra justificativa para o uso de coloração especial fundamenta-se, no fato, de que pseudo- hifas do fungo possam ser obscurecidas por debris inflamatórios. A pesquisa de micobactérias, através do método de Ziehl-Neelsen, foi realizada em 106 amostras, sendo positiva em 2,8%, porém o diagnóstico já havia sido estabelecido anteriormente, por culturas de medula óssea e/ou sangue ou por forte suspeita à endoscopia digestiva.

Diante do exposto, notamos a importância de conhecermos a prevalência de UEs em portadores do HIV no nosso meio, bem como, pesquisar os agentes etiológicos associados, verificando a acurácia dos métodos diagnósticos que dispomos no nosso serviço.

A caracterização etiológica da doença esofágica nesta população é de grande relevância em decorrência do grande impacto no estado nutricional. A abordagem clínica rápida associada aos métodos complementares precisos é de vital importância no estabelecimento do diagnóstico, propiciando uma terapêutica específica, de impacto na sobrevida desses pacientes.

Portanto, o estudo do tema em questão poderá oferecer informações adicionais na abordagem clínica e na escolha do melhor método complementar de diagnóstico.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

- Avaliar a prevalência de úlceras esofágicas em portadores do HIV submetidos à Endoscopia Digestiva Alta na Unidade Especial de Terapia de Doenças Infecciosas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (UETDI-HCFMRP-USP) no período de agosto de 2002 a setembro de 2006.
- Pesquisar os agentes etiológicos associados às úlceras esofágicas em portadores do HIV.
- Investigar a acurácia dos métodos diagnósticos empregados na investigação das úlceras esofágicas no portador do HIV, comparando as seguintes associações de métodos:
 - Impressão etiológica da endoscopia digestiva alta quando comparada aos achados histológicos utilizando a coloração de rotina H&E.
 - Impressão etiológica da endoscopia digestiva alta quando comparada aos achados da imuno-histoquímica específica para pesquisa de Citomegalovírus e Herpes Vírus Simples.
 - Impressão etiológica morfológica obtida pela avaliação histológica ao H&E comparada aos achados da imuno-histoquímica específica para pesquisa de Citomegalovírus e Herpes Vírus Simples.
- Avaliar o impacto da coloração para fungos e bacilos álcool-ácidos resistentes (BAAR) no material de biópsias das úlceras esofágicas em portadores do HIV.
- Avaliar a relevância numérica da amostragem tecidual na avaliação etiológica das úlceras esofágicas em portadores do HIV.

MATERIAIS E MÉTODOS

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi realizado com a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HC-FMRP-USP), Processo HCRP N.º 5316/2007.

3.1. Delineamento do Estudo

Estudo descritivo, retrospectivo, do tipo transversal, baseado em um levantamento de dados clínicos, laboratoriais, endoscópicos, bem como análise de materiais histopatológicos correspondentes às biópsias das úlceras esofágicas em portadores do HIV, submetidos à EDA no Serviço de Endoscopia da UETDI-HC-FMRP-USP, no período de agosto de 2002 a setembro de 2006.

3.2. Casuística

3.2.1. Critérios de Inclusão

Foram incluídos pacientes de ambos os sexos de acordo com os seguintes critérios:

- Idade maior de 18 anos
- Portadores do HIV
- Presença de úlcera esofágica detectada a EDA.

3.2.2. Critérios de Exclusão

Foram excluídos pacientes que:

- Apresentavam riscos de sangramento para a realização da biópsia endoscópica, ou seja, que tivessem pelo menos uma das condições abaixo:
 - Portadores de hemofilia ou doença de Von Willebrandt
 - INR > 1,5
 - Contagem de plaquetas < 50.000

3.2.3. Descrição da População Estudada

A população de estudo foi constituída por quarenta e um pacientes portadores do HIV, que foram submetidos à EDA e obtiveram o diagnóstico de úlcera esofágica no Serviço de Endoscopia da UETDI-HCFMRP-USP, no período de agosto de 2002 a setembro de 2006.

3.3. Metodologia

3.3.1. Revisão de Prontuários

Os prontuários médicos de todos os pacientes foram revisados para a obtenção de dados clínicos epidemiológicos, laboratoriais e endoscópicos, através de preenchimento de questionário clínico (ANEXO A).

Os dados clínicos e epidemiológicos obtidos referiam-se informações relativas ao sexo, idade e fatores de risco para a infecção pelo HIV.

Os fatores de risco considerados foram:

- a) sexual: relação sexual sem uso de preservativos, incluindo práticas heterossexual, homossexual ou bissexual;
- b) uso de drogas endovenosas;
- c) transfusão sanguínea: sangue ou de hemoderivados; e
- d) não determinado: quando não houvesse relato de qualquer fator de risco para a aquisição do HIV.

Avaliou-se a existência de infecções coexistentes associadas precedendo a EDA, estadiamento clínico de acordo com o sistema de classificação do CDC para vigilância da infecção pelo HIV (MMWR, 2008), bem como o uso de anti-retrovirais.

Considerou-se uso de HAART, quando havia associação de drogas anti-retrovirais reconhecidamente efetivas, na supressão sustentada da carga viral do HIV, independente do esquema de anti-retrovirais.

A contagem de linfócitos TCD4⁺ em amostra de sangue, foi realizada através de citometria de fluxo utilizando-se o citômetro de fluxo BD FACSCalibur[®], reagente Tritest[®] CD3/CD4/CD5 e CD3/CD8/CD45 e tubos TRUCOUNT[®] (BECTON, DICKINSON BIOSCIENCES, QUME DRIVE 2350, SAN JOSE, CA, USA).

Foram considerados os valores de linfócitos T CD4⁺ séricos, obtidos em um período de até seis meses precedendo ou sucedendo a EDA.

A análise quantitativa sérica da carga viral foi realizada pelo método de amplificação de DNA em cadeia ramificada (*branched-chain DNA*) através do ensaio VERSANT® HIV-1 RNA 3.0 (ADNb) (SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS INC, TARRYTOWN, NY, USA). Este método consiste em um ensaio, *in vitro*, com sonda de ácido nucléico, com amplificação do sinal, para quantificação direta do ARN do vírus da imunodeficiência humana tipo1(VIH-1) no plasma de indivíduos infectados com o vírus HIV-1, usando o sistema analisador de ADNb 340 ou o sistema molecular VERSANT™ 440. Os limites de sensibilidade superior e inferior do ensaio VERSANT HIV-1 RNA 3.0 são de 500.000 cópias/ml e 50 cópias/ml respectivamente.

Os valores considerados de carga viral sérica foram relativos ao mesmo período determinado para a contagem sérica de linfócitos T CD4⁺, ou seja, até seis meses antecedendo ou sucedendo a EDA.

Na análise estatística, foi considerado o valor de 50 cópias/ml (limite inferior de detecção do método) para níveis séricos de carga viral indetectável.

3.3.2. Caracterização das Úlceras Esofágicas pela EDA

As EDAs foram realizadas com vídeo-endoscópios, da marca Pentax, modelo EG 2901 (9,8mm) (Pentax, Tokyo, Japan), após jejum mínimo de 8 horas, sob sedação local de orofaringe com xilocaína spray- 10% e sedação venosa com midazolam e petidina.

Todos os exames endoscópicos foram realizados ou revisados pela mesma endoscopista, com experiência em endoscopia em AIDS.

As indicações para realização da endoscopia digestiva alta basearam-se na presença de sintomas gastrointestinais como disfagia, odinofagia, pirose e outros.

As lesões ulceradas foram associadas às infecções por fungos, CMV, HSV, DRGE ou inespecíficas baseadas nas características endoscópicas. Os dados endoscópicos foram avaliados através dos relatórios da EDA, obtidos pela revisão de prontuários. As características das úlceras esofágicas foram catalogadas conforme sua profundidade (rasa ou profunda), extensão, localização (cervical, médio e distal), número de lesões, aspectos do fundo e bordos, bem como presença ou ausência de estenose concomitante. As úlceras foram subdivididas conforme a sua localização em: esôfago cervical quando localizada até 22 cm da arcada dentária superior (ADS); esôfago médio de 23 cm a 32 cm da ADS e esôfago distal de 33 cm a 40 cm da ADS (LEWIN & APPELMAN, 1996).

A monilíase esofágica foi classificada segundo KODSI et. al. (1976) conforme discriminado na Figura 1:

Figura 1: Monilíase esofágica **A)** Kodsi I – Placas brancas, esparsas, < 2 mm. **B)** Kodsi II – Múltiplas placas brancas, >2 mm. **C)** Kodsi III – Placas elevadas, confluentes associadas às úlceras. **D)** Kodsi IV – Placas confluentes, ocasionando diminuição da luz esofágica e presença de úlcera (seta). Fonte: SED-HC-FMRP-USP.

A suspeita endoscópica de úlcera esofágica por CMV foi baseada nas suas características habituais, traduzidas por grandes ulcerações (>2 cm), extensas, comumente profundas, por vezes superficiais, circunscritas, com bordas marcadas, usualmente sem anormalidades da mucosa vizinha, com localização principalmente no terço médio a distal do esôfago (FIGURA 2A e FIGURA 2B) (ZAIDI & CERVIA, 2002; WILCOX, 2002; BAEHR & MCDONALD, 1994; WILCOX et. al., 1990).

Figura 2: A) Úlceras esofágicas múltiplas por CMV. B) Úlcera esofágica profunda por CMV. Fonte: SED-HC-FMRP-USP.

As úlceras esofágicas decorrentes de infecção pelo HSV foram caracterizadas pela presença de ulcerações superficiais, múltiplas, pequenas, localizadas mais freqüentemente no terço distal, e com eventual elevação das bordas ao redor de uma cratera central (FIGURA 3A e FIGURA 3B) (ZAIDI & CERVIA, 2002; NOYER & SIMON, 1997; WILCOX, 2004; GÉNÉREAU et. al., 1996; MCBANE & GROSS, 1991; AGHA et. al. 1986).

Figura 3: A) Úlceras esofágicas rasas pelo HSV. B) Úlceras esofágicas profundas pelo HSV. Fonte: SED-HC-FMRP-USP.

Utilizou-se a classificação de SAVARY- MILLER (SAVARY&MILLER, 1978) para caracterizar a existência da DRGE, associada ou não a úlcera esofágica, a qual é subdividida em:

- Grau I:** enantema ou erosões lineares ou circulares no esôfago distal, que se iniciam na junção escamocolunar e não confluem (FIGURA 4A);
- Grau II:** confluência das erosões, sem envolvimento de 2/3 da circunferência do órgão (FIGURA 4B);
- Grau III:** erosões com envolvimento de mais de 2/3 da circunferência do órgão (FIGURA 4C);
- Grau IV:** metaplasia colunar (Barrett), estenose, hemorragia ou úlcera: úlcera de junção escamocolunar (úlcer de Wolf), em meio à metaplasia colunar (úlcer de Barrett) ou na “nova” junção escamocolunar em pacientes com esôfago de Barrett (úlcer de Savary) (FIGURA 4D).

Figura 4: Esofagite de refluxo erosiva A) Savary-Miller I. B) Savary-Miller II. C) Savary-Miller III. D) Savary-Miller IV. Fonte: SED-HC-FMRP-USP.

Os demais diagnósticos endoscópicos de úlceras esofágicas relacionadas às outras etiologias, como inespecíficas (FIGURA 5A), outros fungos (FIGURA 5B e 5C) ou neoplásicas, foram realizados por exclusão, baseados em dados clínicos e aspectos peculiares diversos não correlacionados com aqueles observados em infecções de etiologia viral ou decorrentes da DRGE.

Figura 5: Úlceras esofágicas A) Inespecífica. B) Por Histoplasmosse. C) Por PCM. Fonte: SED-HC-FMRP-USP.

3.3.3. Revisão Histológica das Biópsias Endoscópicas das Úlceras Esofágicas

As biópsias endoscópicas das úlceras esofágicas fixadas previamente em formol tamponado e incluídas em parafina, foram retiradas dos arquivos do Serviço de Patologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (SERPAT-HC-FMRP-USP).

A revisão foi realizada por um patologista experiente, às cegas, ou seja, o patologista não teve acesso às características macroscópicas das lesões, assim como, a impressão etiológica do endoscopista.

Foi selecionada para avaliação histológica, a biópsia correspondente a primeira EDA realizada pelo paciente, onde a úlcera esofágica foi identificada.

A primeira etapa da revisão histológica iniciou-se nas amostras já coradas pelo método de H&E, onde se efetuou uma análise morfológica preliminar, caracterizando os processos inflamatórios, com elaboração de hipóteses diagnósticas relacionadas às prováveis etiologias, bem como a contagem do número de fragmentos disponíveis para análise (WILCOX et. al., 1996) e preenchimento de tabela específica (ANEXO B).

3.3.3.1. Critérios morfológicos para avaliação histológica das esofagites virais ao método de coloração de H&E

Infecção pelo Citomegalovírus

Os critérios morfológicos para a avaliação da infecção pelo CMV foram definidos de acordo com a presença de dois critérios (CULPEPPER-MORGAN et. al., 1987; SCHWARTZ & WILCOX, 1992) abaixo relacionados:

- a)** Presença de citomegalia (3 a 4 vezes o tamanho de uma célula normal).
- b)** Inclusão intranuclear arredondada homogênea, eosinofílica, circundada por um halo claro, com membrana nuclear espessada irregularmente decorrente de marginação cromatínica [inclusão intranuclear tipo A de COWDRY (1934)].

A presença de inclusões intranucleares e intracitoplasmáticas, características da infecção do CMV, notadas respectivamente nas fases iniciais e tardias da viremia, foram identificadas, inicialmente, através do método de coloração de H&E (FIGURA 6) e confirmadas pelo estudo imuno-histoquímico.

Foram avaliadas características adicionais consistentes, porém não obrigatórias para o diagnóstico de CMV, que incluíram a persistência de nucléolo com marginação para a membrana nuclear e textura cristalina da inclusão intranuclear (GOODGAME et. al. 1993; CULPEPPER-MORGAN et. al., 1987; SCHWARTZ & WILCOX, 1992).

Adotaram-se critérios de inclusões atípicas de CMV, em biópsias do trato gastrointestinal em pacientes HIV positivos sintomáticos baseados em estudo realizado por SCHWARTZ & WILCOX (1992); subdivididas em tipos I, II e III.

As inclusões do tipo I foram incluídas neste estudo por estarem presentes em células estromais, endoteliais e pericitos, através de todo o trato gastrointestinal, principalmente em esôfago, estômago, duodeno e cólon; apresentando-se como células ligeiramente aumentadas de tamanho, arredondadas, com núcleos excêntricos, zona anfófila perinuclear, ocasionais grânulos intracitoplasmáticos, sendo muitas delas, morfologicamente células ganglionares reminiscentes (SCHWARTZ & WILCOX, 1992). As demais inclusões tipos II e III não foram incluídas no estudo por estarem localizadas predominantemente no colón e células epiteliais do duodeno e cólon, respectivamente.

Para o diagnóstico definitivo de infecção por CMV foi necessário o preenchimento dos dois critérios típicos detectados ao H&E, confirmados através de técnicas de IH para CMV (NOYER & SIMON, 1997; WILCOX, 2004; WILCOX et. al., 1990; BAEHR & MCDONALD, 1994; CULPEPPER-MORGAN et. al., 1987; SCHWARTZ & WILCOX, 1992).

Figura 6: Fotomicrografia de esofagite por CMV. Célula com inclusão intranuclear e intracitoplasmática (seta). Fonte: WILCOX, 2002.

Infecção pelo Herpes Vírus Simples

O diagnóstico de infecção herpética baseou-se na presença de alterações celulares típicas usualmente encontradas na margem da úlcera, que consistiam de células gigantes multinucleadas, corpos de inclusão intranuclear tipo A de COWDRY (1934) revelando núcleos com aspecto de vidro-fosco, amoldados, degeneração baloniforme (FIGURA 7) (ZAIDI & CERVIA, 2002; NOYER & SIMON, 1997; WILCOX, 2004; BAEHR & MCDONALD, 1994; BUSS & SCHARYJ, 1979; GREENSON et. al., 1991).

Figura 7: Fotomicrografia de esofagite herpética. Células multinucleadas com amoldamento nuclear (seta). Fonte: WILCOX, 2002.

3.3.3.2. Pesquisa imuno-histoquímica para Citomegalovírus e Herpes Vírus Simples

A segunda etapa da revisão histopatológica envolveu a pesquisa IH para CMV e HSV (ANEXOS C e D).

Para as reações de IH, cortes histológicos de 4 μ m foram colocados em lâminas previamente silanizadas, com organosilano 4% em acetona (3-aminopropil trietoxisilano-SIGMA, St Louis, USA). As lâminas foram submetidas a banhos consecutivos de xilol e álcool, para completa desparafinização. A recuperação antigênica foi efetuada com a desnaturação em calor úmido mediante incubação dos cortes em solução tampão Tris-EDTA pH 9,0 (20 mm.Tris/0,65mMEDTA/0, 0005% tween20) por quarenta minutos, a 96°C. A atividade da peroxidase endógena foi bloqueada tratando as lâminas com banhos consecutivos de peróxido de hidrogênio a 0,5%, em metanol, por 10 minutos, à temperatura ambiente. A seguir, as lâminas foram lavadas em soluções de TBST, 2 vezes, por 5 minutos cada e após,

incubadas com leite Molico desnatado a 3% por 20 minutos para bloqueio das ligações inespecíficas.

A diluição dos anticorpos foi estabelecida através da positividade em lâmina sabidamente positiva, com diferentes concentrações, para determinação da melhor diluição dos anticorpos anti-CMV e anti-HSV I e II. As lâminas foram incubadas nos anticorpos primários: Late antigen-NCL-CMV-LA, mouse monoclonal antibody, diluição de 1:100 e CMV early Cytomegalovirus immediate early/early antigen-NCL-CMV-IE/EA, mouse monoclonal antibody, diluição 1:800; NOVOCASTRA LABORATORIES Ltd, UK (MYERSON et. al., 1984; ASHLEY et. al., 1989; RANDAZZO & MICHALSKI, 1988); Clone 2 e Clone 6 cocktail NCL-CMV pp65 1:800 e HSV I e II-Rabbit Anti –Herpes Simplex, virus types 1 e 2 (MS), diluição 1:18000 Dako A/s-Denmark (ADAMS et. al., 1984).

A incubação foi realizada em temperatura ambiente, por no mínimo de 2 horas, em câmara úmida. Decorrido o período de incubação, as lâminas foram lavadas com TBST, duas vezes por 5 minutos cada e incubadas com o bloqueador de pós primário, por 30 minutos em temperatura ambiente. Lavadas novamente 2 vezes em TBST, 5 minutos cada lavagem e incubadas por 30 minutos no polímero, em câmara úmida, à temperatura ambiente. O sistema de detecção usado foi Novolink Polymer Detection Systems, que são próprios para a visualização de anticorpos primários da Ig G de mouse, da IgM de mouse e IgG de rabbit (nº do produto 7260-K, NOVOCASTRA LABORATORIES LTD, Balliol Business Park West, Benton Lane, New Castle Upon Tyne NE 12 8 EW, UK). Os cortes foram novamente lavados em soluções de TBST e Tris HCl pH 7,6 e a reação revelada com a incubação dos cortes em solução de diaminobenzidina e peróxido de hidrogênio por 6 a 12 minutos. Após a incubação, as lâminas foram lavadas em água corrente e contra coradas com Hematoxilina de Harris por 60 segundos, lavadas novamente, desidratadas em álcool e diafanizadas em xilol. Foram montadas utilizando-se lamínulas com Entelan® (MERCK).

Para controle positivo de marcador CMV foram utilizados cortes histológicos de rim humano infectado e para HSV (HSV I e II), pele humana infectada. O controle negativo para todos os marcadores foi constituído pelos os mesmos cortes histológicos usados no controle positivo, pela omissão do anticorpo primário usando o seu diluente.

A análise IH foi considerada positiva se uma ou mais células apresentassem marcações características, sendo intranucleares ou intracitoplasmáticas no CMV detectadas na fase precoce (“early”) e tardia (“late”) da viremia, respectivamente, e intranuclear em células infectadas pelo HSV.

3.3.4. Pesquisa de Fungos e BAAR

A terceira etapa da revisão histopatológica envolveu a pesquisa de fungos pelo método de coloração especial de GMS e BAAR, através do método de Ziehl-Neelsen (ANEXOS C e E).

3.3.5. Correlação Final

Na última etapa do estudo foram correlacionadas as impressões diagnósticas da EDA, aos achados histológicos ao H&E, IH e dados clínicos dos pacientes referentes a níveis séricos de linfócitos T CD4⁺ e uso de HAART (ANEXO F).

3.3.6. Análise Estatística

O programa Microsoft Excel® foi utilizado para composição do banco de dados e para a análise de cruzamento das diversas variáveis.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o programa Graphpad Prism versão 4.0 (Graphpad Software, San Diego, EUA).

As variáveis quantitativas foram expressas por mediana, média e desvio padrão. Para análise de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo considerou-se a IH como método padrão ouro, e utilizou-se tabela de contingência, onde temos:

- Sensibilidade = $a / a + c$
- Especificidade = $d / b + d$
- Valor preditivo positivo = $a / a + b$
- Valor preditivo negativo = $d / c + d$

Para a análise da relevância numérica dos fragmentos na amostragem das UE virais, foi realizado o teste exato de Fisher, através do *software* SAS® 9, utilizando a *PROC FREQ* ($P < 0.05$ foi considerado estatisticamente significativo).

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Aspectos Demográficos e Epidemiológicos

No período de agosto de 2002 a setembro de 2006, 399 indivíduos portadores do HIV foram submetidos à EDA, sendo que 41 desses pacientes apresentaram UEs, revelando uma prevalência de 10,27% (FIGURA 8).

Figura 8: Freqüência de UEs em portadores de HIV submetidos à EDA.

Dos 41 pacientes com infecção pelo HIV incluídos no estudo, 23 (56%) eram do sexo masculino e 18 (44%) do sexo feminino. A idade desses pacientes variou entre 25 a 56 anos com média e desvio padrão de $39,2 \pm 8,99$ anos e mediana de 38 anos (TABELA 2).

Tabela 2: Características demográficas dos portadores de HIV com UE.

Idade (anos)	
Mediana	38
Média $\pm$ DP	39,2 $\pm$ 8,99
Variação	(25-56)
Sexo	
Masculino	23 (56%)
Feminino	18 (44%)
Total de Pacientes	41 (100%)

Os fatores de risco para aquisição da infecção pelo HIV identificados foram: contato sexual subdivididos em: Heterossexual – 27/41 casos (65%); Heterossexual associado a drogas – 5/41 casos (12 %); Homossexual associado a drogas – 2/41 casos (5%); Heterossexual associado à transfusão sanguínea – 1/41 caso (3%); Homossexual – 1/41 caso (3%); Drogas – 7/41 casos (17%); e Não determinado – 5/41 casos (12%). (FIGURA 9).

Figura 9: Distribuição dos fatores de risco, nos portadores do HIV com UEs.

4.2. Uso de HAART, Contagem Sérica de Linfócitos TCD4⁺ e Quantificação da Carga Viral

Dos 41 pacientes avaliados, 22 (54%) estavam fazendo uso da HAART, por ocasião da EDA.

A contagem de linfócitos T CD4⁺ obtida através da citometria de fluxo foi realizada em todos os pacientes e revelou variação de 1 a 361 células/ μ L com mediana de 49 células/ μ L.

Figura 10: Distribuição da contagem de linfócitos T CD4⁺ nos portadores do HIV com UEs.

A quantificação sérica da carga viral pelo método de amplificação de DNA em cadeia ramificada (*branched-chain DNA*) foi realizada em 36/41 (87,8%) pacientes. Não foram obtidos dados sobre a quantificação viral em 5/41 pacientes (12%).

A carga viral do HIV apresentou variação de 50 a 773290 cópias/ml com mediana 58869,5 cópias/ml. Dois pacientes (5%) apresentaram cargas virais indetectáveis. Um paciente exibiu carga viral acima do limite superior do método de detecção, sendo de 773290 cópias/ml.

Figura 11: Distribuição da quantificação sérica da carga viral nos portadores do HIV com EU.

4.3. Estadiamento Clínico

O estadiamento clínico dos pacientes revelou 38/41 (92,7%) pacientes no estágio 3 e 3/41 (7,3%) no estágio 2.

4.4. Infecções Coexistentes Precedendo a EDA

Trinta e quatro pacientes (83%) apresentavam infecções coexistentes associadas, sistêmicas ou localizadas, isoladas ou múltiplas.

A infecção coexistente mais observada foi a monilíase oral em 19/34 casos (56%), sendo que em 4 pacientes apresentava-se como infecção isolada, seguida pela tuberculose sistêmica em 8/34 casos (23%); neurotoxoplasmose em 5/34 casos (15%) e PCM em 4/34 casos (12%).

A distribuição das infecções coexistentes precedendo a EDA pode ser observada na Tabela 3.

Tabela 3: Infecções coexistentes, isoladas e associadas, precedendo a EDA nos portadores do HIV.

INFECÇÕES COEXISTENTES	
Monilíase oral	19 (56%)
Tuberculose sistêmica	8 (23%)
Neurotoxoplasmose	5 (15%)
Paracoccidioidomicose	4 (12%)
Neurocriptococose	4 (12%)
Pneumocistose	3 (9%)
<i>Isospora belli</i>	3 (9%)
Retinite por Citomegalovírus	2 (6%)
Histoplasmose	2 (6%)
Herpes Zoster	2 (6%)
<i>Micobacterium avium complex</i>	1 (3%)
Estrongiloidíase	1 (3%)
Hepatite C	1 (3%)

4.5. Indicações Clínicas para a Realização da EDA

As indicações para realização da EDA, na população de estudo, basearam-se em sintomas gastrointestinais. Os principais sintomas gastrointestinais referidos pelos pacientes portadores do HIV, com UE foram: odinofagia associada à disfagia em 14/41 casos (34%) seguida por odinofagia em 21/41 casos (27%); disfagia em 8/41 casos (20%) e pirose em 7/41 casos (17%).

A Figura 12 ilustra a distribuição da sintomatologia nesses pacientes.

Figura 12: Indicações clínicas para a realização da EDA, em portadores do HIV com UEs.

4.6. Avaliação Endoscópica das Úlceras Esofágicas em Portadores do HIV

4.6.1. Análise do Número, Dimensões, Profundidade e Localização das Úlceras Esofágicas

Vinte e sete (66%) pacientes apresentavam lesões múltiplas e 14 (34%) únicas. As úlceras tinham diâmetros variáveis de 0,5 cm a 8,0 cm, com média de 2,0 cm, profundas em 26/41 casos (63%) e rasas em 15/41 casos (37%). Vinte e um (51%) casos localizaram-se no terço médio do esôfago, 9/41(22%) no distal e 7/41 (18%) casos no médio/distal.

A Tabela 4 mostra detalhes das características endoscópicas das úlceras esofágicas.

Tabela 4: Características endoscópicas das UEs em portadores do HIV.

Número de lesões	
Múltiplas	27 (66%)
Únicas	14 (34%)
Tamanho (Ø cm)	
Variação	0,5 – 8,0cm
Média	2,0cm
Profundidade	
Profunda	26 (63%)
Rasa	15 (37%)
Localização	
Cervical	2 (5%)
Médio	21 (51%)
Distal	9 (22%)
Cervical/Médio	1 (2%)
Médio/Distal	7 (18%)
Cervical/Médio/Distal	1 (2%)
Total de pacientes	41 (100%)

4.6.2. Avaliação Etiológica das Úlceras Esofágicas pela EDA

Os diagnósticos endoscópicos foram: 29/41 casos (70%) de UEs pelo CMV; 7/41(16%) casos de úlcera pelo HSV; 2/41casos (5%) relacionados à DRGE; 1/41 caso (3%) decorrente de monilíase; 1/41 (3%) por PCM e 1/41 (3%) inespecífica.

A Figura 13 ilustra a distribuição das impressões diagnósticas à EDA, nos pacientes portadores do HIV com UEs.

Figura 13: Impressão diagnóstica das UEs à EDA nos portadores do HIV.

4.6.3. Caracterização Endoscópica das Úlceras Esofágicas

Dos 29 casos de úlcera pelo CMV à EDA, 18 (62%) eram múltiplas; 11 únicas (38%); 25/29 (86%) profundas e 4/29 (14%) superficiais. Quinze (53%) localizavam-se no terço médio do esôfago; 7 (24%) no terços médio e distal; 5 (17%) no distal; 1 (3%) no esôfago cervical e 1 (3%) no esôfago cervical e médio.

As 7 úlceras esofágicas com características de HSV eram lesões rasas (100%), 6/7(86%) múltiplas e 1/7 caso (14%) única. Cinco (72%) localizavam-se no terço médio no esôfago médio; 1/7 (14%) no terço distal e 1/7 (14%) no esôfago cervical.

As úlceras com impressão diagnóstica de DRGE (2/2) e de monilíase (1/1) apresentaram-se como úlceras rasas e múltiplas (100%), localizadas nos terços médio (1/2) e distal (1/2) e distal (1/1) respectivamente.

O caso suspeito de PCM (1/1) apresentou uma úlcera única, profunda, localizada no terço distal do esôfago.

A úlcera de aspecto inespecífico (1/1) à EDA era única, rasa e apresentava-se no terço distal.

A Figura 14 a seguir corresponde à documentação fotográfica dos casos referidos.

Figura 14: Úlceras esofágicas **A)** Por Citomegalovírus (Caso nº 8). **B)** Por Herpes Vírus Simples. (Caso nº 19). **C)** Por Monilíase. (Caso nº 28) **D)** Por Paracoccidioidomicose. (Caso nº 14). **E)** Inespecífica ao H&E [suspeita de CMV à EDA (Caso nº 35)] **F)** Inespecífica ao H&E [suspeita de CMV à EDA. (Caso nº 24)].

A Figura 15 fornece detalhes da localização das úlceras no esôfago e correlaciona com o diagnóstico etiológico endoscópico.

Figura 15: Distribuição topográfica das UEs, em portadores do HIV, de acordo com o diagnóstico etiológico endoscópico.

4.7. Avaliação Histológica

4.7.1. Análise Morfológica do Processo Inflamatório pelo Método de Hematoxilina-Eosina

A análise morfológica ao H&E detectou as seguintes etiologias associadas às úlceras esofágicas detectadas pela EDA: 25/41(61%) com aspectos inflamatórios inespecíficos; 6/41(16%) associadas à Monilíase; 4/41(10%) decorrentes de infecção pelo CMV; 2/41(5%) HSV; 1/41 (2%) CMV e HSV associados; 1/41 (2%) decorrente de PCM; 1/41 (2%) devido a Histoplasmose e 1/41(2%) por infiltração neoplásica por Linfoma não Hodgkin.

A distribuição etiológica das úlceras esofágicas ao H&E pode ser observada na Figura 16.

Figura 16: Etiologia das UEs ao H&E, em portadores do HIV.

Das 41 amostras de úlceras esofágicas obtidas a EDA, 34/41(83%) exibiam morfologia compatível com borda e/ou fundo de lesão ulcerada, representada por tecido de granulação e infiltrado inflamatório agudo à histologia; 1/41(2%) representava erosão e 6/41 (15%) não apresentavam evidências de ulceração ou erosão. A amostra (2%) com evidência de erosão estava associada à Monilíase, com hifas e esporos de *Candida sp* e elementos inflamatórios polimorfonucleares, permeando células epiteliais escamosas superficiais descamadas, acompanhadas de debris celulares. Dos 6 casos que não exibiam morfologia compatível com ulceração ou erosão ao H&E, 4 eram lesões inespecíficas, amostrando toda a espessura epitelial esofágica, exibindo critérios histológicos de esofagite crônica inespecífica e 2 estavam associadas à monilíase esofágica, com numerosos esporos e hifas, permeando células epiteliais escamosas, da superfície epitelial.

As figuras, a seguir, correspondem a microfotografias dos casos referidos.

Figura 17: Fotomicrografia de UE inespecífica. Debris celulares e material fibrino-leucocitário(seta). Caso nº 22 (H&E 10X).

Figura 18: Fotomicrografia de monilíase esofágica. Hifas e esporos compatíveis com *Candida* sp permeando células epiteliais escamosas superficiais (seta) Caso nº 38. (H&E 40X, GMS 40X).

Figura 19: Fotomicrografia de UE por CMV. Célula estromal exibindo Inclusão intranuclear e intracitoplasmática (seta) em meio a tecido de granulação. Caso nº 8. (H&E 40X, H&E 100X).

Figura 20: Fotomicrografia de lesão esofágica por HSV. Células multinucleadas com amoldamento nuclear e núcleos vítreos (setas). Caso nº 2 (H&E 40X).

Figura 21: Fotomicrografias de UE por Paracoccidioidomicose (fungo-seta). Caso nº 14 (H&E 40X, GMS 40X).

Figura 22: Fotomicrografia de UE por Histoplasmosis. Estruturas compatíveis com Histoplasma capsulatum (seta). Caso nº 4 (H&E 40X, GMS e Imersão, respectivamente).

Figura 23: Fotomicrografia de Linfoma esofágico não Hodgkin, tipo B. Epitélio esofágico infiltrado pela neoplasia (seta). Caso nº 26 (H&E 20X e H&E 40X, respectivamente).

4.7.2. Verificação do Número de Fragmentos Obtidos de Biópsias das Úlceras Esofágicas

O número de fragmentos disponíveis para o exame histológico das úlceras esofágicas variou de 1 a 10. Para a análise do impacto do número de amostras sobre o diagnóstico etiológico ao H&E, foram compostos 3 grupos da seguinte forma:

- Grupo 1: 1 a 3 fragmentos;
- Grupo 2: 4 a 6 fragmentos; e
- Grupo 3: 7 a 10 fragmentos.

O grupo 2 composto por 4 a 6 fragmentos concentrou 25/41 (61%) dos diagnósticos das úlceras esofágicas, compreendendo 4/4 (100%) casos de infecção pelo CMV, 5/6 (83%) associadas à monilíase, 1/1(100%) decorrente da associação das infecções de CMV e HSV e 15/25 (60%) úlceras com aspectos inflamatórios inespecíficos.

O grupo 1 composto por 1 a 3 fragmentos incluiu 10/41 (25%) diagnósticos representados por 5/25 (20%) úlceras com aspectos inflamatórios inespecíficos, 2/2 (100%) úlceras pelo HSV, 1/6 (17%) associada à monilíase, 1/1(100%) devido à histoplasmose e 1/1 (100%) decorrente de PCM.

O grupo 3, categoria com maior número de fragmentos disponíveis para análise, abrigou 6/41 (14%) dos diagnósticos sendo 5/25 (20%) úlceras com aspectos inflamatórios inespecíficos e 1/1 (100%) úlcera decorrente de Linfoma não Hodgkin.

A Figura 24 evidencia com mais detalhes esses dados.

Figura 24: Relação entre o número de fragmentos disponíveis para análise histológica ao H&E e o percentual diagnóstico etiológico das UEs, em portadores do HIV.

Não houve diferença estatística ($p=0,17$) entre os grupos na análise da associação entre a amostragem de fragmentos e os diagnósticos realizados pelo exame histopatológico.

4.7.3. Pesquisa Imuno-histoquímica para CMV e HSV

Todos os casos foram submetidos à pesquisa de CMV e HSV pela IH.

A análise histológica das biópsias das úlceras esofágicas ao H&E revelou 4/4 (100%) casos com alterações citopáticas típicas de infecção por CMV confirmados pela IH, tanto pelas técnicas early quanto late. A IH através da técnica de early identificou ainda mais um caso de úlcera esofágica pelo CMV, evidenciando raras células com marcações intranucleares características e bem definidas em meio ao tecido de granulação. A revisão deste caso ao H&E revelou que essas células não estavam presentes no nível dos cortes histológicos originais sendo identificadas somente em cortes aprofundados.

Uma pequena amostra do anticorpo primário Clone 2 e Clone 6 cocktail NCL-CMV pp65 1:800, que marca todas as fases evolutivas do CMV, foi utilizada em 9 casos negativos para antígenos virais early e late, onde chamava a atenção as marcantes alterações reparativas epiteliais, proeminente tecido de granulação, exuberantes alterações vasculares e forte

suspeita clínico-endoscópica de infecção citomegálica. Os resultados obtidos por esta análise foram negativos e idênticos aos observados para antígenos virais early e late.

Um (100%) caso de associação das infecções pelo CMV e HSV detectado ao H&E foi confirmado pela IH. Os 2/2 (100%) casos de infecção pelo HSV ao H&E foram confirmados pela IH.

A Tabela 5 demonstra os achados morfológicos ao H&E e a Imuno-histoquímica.

Tabela 5: Análise comparativa entre os métodos de H&E e IH para avaliação etiológica de UEs em portadores do HIV.

	Nº Casos	H&E	IH CMV Early	IH CMV Late	IH HSV I / II	Concordância H&E X IH
CMV	5	4	5/5	4/5	N	80%
HSV	2	2	N	N	2/2	100%
CMV+HSV	1	1	1/1	1/1	1/1	100%

IH - imuno-histoquímica N-Negativo

As figuras a seguir correspondem a fotomicrografia dos casos referidos.

Figura 25: Fotomicrografia de imuno-histoquímica com marcação positiva. Pesquisa de CMV. **A)** Antígenos Virais Early (IH 100X). Inclusões intranucleares coradas em marrom (seta). Caso nº8. **B)** Antígenos Virais Late (IH 100X). Inclusões intranucleares e intracitoplasmáticas coradas em marrom (seta). Caso nº8.

Figura 26: Fotomicrografia de imuno-histoquímica com marcação positiva. Pesquisa para HSV (IH 200X). Células multinucleadas coradas em marrom. Caso nº 2.

4.7.4. Análise Comparativa entre os Métodos Diagnósticos para Avaliação de Úlcera Esofágica de Etiologia Viral

O diagnóstico endoscópico de úlcera esofágica de provável etiologia viral foi realizado em 36/41 (88%) casos. A análise histológica ao H&E confirmou 7/36 (19%) desses diagnósticos e a imuno-histoquímica, 8/36 (22%) casos.

A Tabela 6 demonstra esses dados.

Tabela 6: Análise comparativa entre os achados endoscópicos e histológicos ao H&E e IH para o diagnóstico de UE de etiologia viral, em portadores do HIV (N=41).

Diagnósticos	Lesões não Virais (%)	Lesões Virais (%)
Endoscópico	5 (12)	36 (88)
H&E	34 (83)	7 (17)
Imuno-histoquímico	33 (80)	8 (20)

4.7.4.1. Análise Comparativa entre EDA e Histologia ao H&E para Avaliação de Úlcera Esofágica de Etiologia Viral

A análise ao H&E das biópsias das úlceras esofágicas confirmou 7/36 (19%) casos, diagnosticados pela EDA, como sendo de etiologia viral.

A Tabela 7 demonstra detalhes desses achados.

Tabela 7: Análise comparativa entre os achados endoscópicos e histológicos ao H&E para o diagnóstico de UE de etiologia viral em portadores do HIV (N=41)

	H&E +	H&E -
Endoscopia +	7	29
Endoscopia -	0	5
Total	7	34

Baseado nesses dados, a EDA apresentou sensibilidade de 100% na detecção da úlcera esofágica de etiologia viral, especificidade de 15%, valor preditivo positivo de 19% e negativo de 100%.

A Figura 27 demonstra esses achados.

Figura 27: Comparação gráfica entre métodos diagnósticos endoscópicos e histológicos ao H&E para diagnóstico de UE de etiologia viral em portadores do HIV.

4.7.4.2. Análise Comparativa entre EDA e IH para o Diagnóstico de Úlcera Esofágica de Etiologia Viral

A imuno-histoquímica confirmou 8/36 (22%) casos diagnosticados pela EDA como sendo de etiologia viral.

A Tabela 8 discrimina esses achados.

Tabela 8: Análise comparativa entre os achados endoscópicos e imuno-histoquímicos para diagnóstico de UE de etiologia viral, em portadores do HIV (N=41).

	IH +	IH -
Endoscopia +	8	28
Endoscopia -	0	5
Total	8	33

Baseado nesses dados, a EDA apresentou uma sensibilidade de 100% na detecção da úlcera esofágica, especificidade de 15% no diagnóstico, valor preditivo positivo de 22% e valor preditivo negativo de 100%.

A Figura 28 demonstra em detalhes esta análise.

Figura 28: Comparação gráfica entre métodos diagnósticos endoscópicos e Imuno-histoquímicos para diagnóstico de UE de etiologia viral, em portadores do HIV.

4.7.4.3. Análise Comparativa entre os Métodos Diagnósticos de H&E e IH

O H&E detectou 7/8 (87%) casos de etiologia viral diagnosticados pela IH.

A Tabela 9 demonstra os achados histológicos ao H&E e a IH para o diagnóstico de úlcera esofágica de etiologia viral no portador do HIV.

Tabela 9: Análise comparativa entre os achados histológicos ao H&E e IH para diagnóstico de UE de etiologia viral, em portadores do HIV (N=41).

	IH +	IH -
H&E +	7	0
H&E -	1	33
Total	8	33

IH - Imuno-histoquímica

Baseado nesses dados, o H&E apresentou uma sensibilidade de 87%, especificidade de 100%, valor preditivo positivo de 100% e valor preditivo negativo de 97% quando comparado à IH.

A Figura 29 demonstra em detalhes tais achados.

Figura 29: Comparação gráfica entre métodos diagnósticos histológicos ao H&E e Imuno-histoquímicos para diagnóstico de UE de etiologia viral, em portadores do HIV.

4.7.5. Avaliação do Impacto dos Métodos de Coloração Especial na Pesquisa de Fungos e BAAR

A pesquisa de fungos pela coloração de GMS foi realizada em 40/41 casos (97,5%) das úlceras esofágicas à EDA, em função da exigüidade do material disponível para o corte histológico contido em uma das amostras.

Seis casos de úlceras esofágicas revelaram fungos com características morfológicas compatíveis com os da *Candida sp*, previamente detectadas ao H&E (100%).

O GMS permitiu a caracterização morfológica detalhada do fungo em dois casos: um caso de Histoplasmosose e outro de PCM.

A pesquisa de BAAR pelo método de ZN foi realizada em 34/41(83%) casos, sendo que em 7 biópsias, a exigüidade de material disponível para corte histológico impossibilitou a sua execução. A pesquisa foi negativa em todos os casos avaliados (100%). Não havia evidências de micobacteriose ao H&E, em nenhum dos 41 casos estudados.

A Tabela 10 mostra detalhes dos resultados obtidos pelo GMS e de ZN.

Tabela 10: Análise percentual das amostras submetidas à pesquisa de Fungos e BAAR, pelos métodos de GMS e Z N, nas UEs dos portadores do HIV (N=41).

	Gomori metenamina prata	Ziehl Neelsen
Positiva	8 (20%)	0
Negativa	32 (80%)	34 (100%)
Insuficiente	1 (2,5%)	7 (17%)

DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

As complicações gastrointestinais são freqüentes na infecção pelo HIV e são comumente decorrentes de infecções oportunistas (DOUEK et. al., 2009; MÖNKEMÜLLER et. al. 2005; AI LIAN et. al. 2007; MÖNKEMÜLLER et. al., 2000).

O esôfago é um sítio freqüentemente acometido por essas infecções e os sintomas esofágicos são a segunda causa mais comum de manifestação gastrointestinal, ocorrendo em 40 a 50 % desses indivíduos, podendo ter um impacto significativo no seu estado nutricional e morbidade (WILCOX, 1992; SMITH et. al. 1993; ZAIDI & CERVIA, 2002).

As patologias mais freqüentes observadas no esôfago dos portadores do HIV são decorrentes de infecções por *Candida*, seguida de vírus (CMV e HSV), embora outros processos infecciosos, neoplásicos ou idiopáticos também possam acometer o órgão (BONACINI et. al., 1991).

A prevalência dessas infecções esofágicas associadas à busca de métodos diagnósticos acurados e terapêuticas eficientes têm sido objeto de grandes estudos. A finalidade de grande parte destes estudos foi estabelecer protocolos adequados para o seguimento desses pacientes, incluindo desde o estabelecimento das características clínicas e endoscópicas, a avaliação histológica com a determinação da amostragem endoscópica adequada das lesões (local e número de fragmentos) e a execução de métodos histológicos especiais (colorações específicas para pesquisa de fungos e bactérias, cultura, imuno-histoquímica, hibridização in situ, entre outros) garantindo com isso rapidez e precisão na execução do diagnóstico (WILCOX et. al. 1994; WILCOX et. al. 1995; WILCOX et. al. 1996; GOODGAME et. al. 1993; MÖNKEMÜLLER et. al. 2000; WU et. al. 1989; VIDAL et al., 2007).

O presente estudo verificou a prevalência da úlcera esofágica em portadores do HIV submetido à EDA, investigou os agentes etiológicos associados, bem como avaliou a acurácia dos métodos diagnósticos empregados.

A introdução da HAART alterou drasticamente o cenário das infecções oportunistas gastrointestinais, sobretudo a esofágica, no portador do HIV. Estudos prospectivos de WILCOX et. al. (1995 e 1996) referentes a um período pré HAART, em 303 e 317 portadores do HIV submetidos à EDA, revelam a prevalência de UE de 33% e 31%, respectivamente. Estudos da era pós-HAART como o realizado por SOMMER et. al. (2003) em 55 portadores do HIV, no período de janeiro/1997 a junho/2000 e o atual estudo, demonstram uma queda nesta prevalência para níveis percentuais de 16,3% e 10,27% respectivamente, demonstrando os benefícios proporcionados por esta terapêutica. Embora o declínio na freqüência da úlcera

esofágica seja evidente, ela continua representando importante causa de morbidade com grande impacto no estado nutricional desses pacientes.

A população de estudo compreendeu 23 (56%) pacientes do sexo masculino e 18 (44%) do sexo feminino com faixa etária de 25 a 56 anos, média e desvio padrão de $39,5 \pm 9,19$ anos e mediana de 38 anos. Nossos achados demonstram dados relacionados ao sexo e faixa etária dos portadores do HIV semelhantes aos descritos pelo Ministério da Saúde em 2008, onde a razão entre os sexos (M: F) é de 1,5: 1 e a concentração de faixa etária de 25 a 49 anos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

Os fatores de riscos identificados na nossa casuística foram, predominantemente, contato sexual, destacando-se a forma heterossexual, resultante de relações sexuais sem uso de preservativos (65%); heterossexual e drogas associadas (12%); homossexual associada às drogas (5%); heterossexual associado à transfusão sangüínea (3%) e homossexual (3%). No grupo masculino de 25 pacientes, 17 eram heterossexuais e referiam relações sexuais com vários parceiros, sem uso de preservativo. O mesmo fato ocorreu entre as mulheres, sendo que 3/18 (16,6%) referiram parceiro previamente infectado, 2/18 (11,11%) não souberam identificar a forma de contágio e 1/18 (5,55%) além de relações sexuais com múltiplos parceiros sem preservativos, relatava o uso concomitante de drogas. Esses dados também seguem a tendência atual no Brasil, onde são observados estabilidade na proporção de casos devido à transmissão homo/bissexual, aumento proporcional no sexo masculino decorrente do ato heterossexual desprotegido e crescimento da doença entre as mulheres com a faixa etária superior a 24 anos. Do mesmo modo chama a atenção, neste estudo, o pequeno número de usuários exclusivos de drogas injetáveis, configurando 7% dos casos, com predomínio na população masculina, semelhante aos dados do Ministério da Saúde de 2008, que demonstram redução importante e persistente desses casos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

O estadiamento clínico-laboratorial dos pacientes segundo o sistema de classificação do Centers for Disease Control and Prevention (MMWR, 2008) revelou uma população de estudo constituída por trinta e oito (92,7%) pacientes portadores da AIDS (Estágio 3). Esta categoria é a mais afetada por infecções oportunistas, em decorrência do grave comprometimento do estado imunológico, com contagem diminuída de linfócitos T CD4⁺, principalmente quando os níveis são inferiores a 100 células/ μ L (NOYER & SIMON, 1997). Nesta condição imunológica, o acometimento do trato gastrointestinal, pode ocorrer em 30 a 40% dos casos (WILCOX et. al., 1995; WILCOX, 2004). Relatos de literatura, tais como os de MÖNKEMÜLLER et. al. (2000) e WILCOX et. al. (2004), em portadores do HIV, com

úlceras esofágicas à EDA revelam população de estudo constituída por 68,5% e 73% pacientes com AIDS, respectivamente.

A nossa casuística constitui-se por 28/41 (68,2%) pacientes com níveis de linfócitos T CD4⁺ inferiores a 100 células/μL, 7/41 (17%) com valores intermediários entre 100 a 200 células/ μL. Em 30/41 (73,1%) destes casos, a carga viral exibia valores acima de 10.000 cópias/ml.

Em 5/41 (12%) pacientes, na revisão de prontuários, no período pré-estabelecido pelo estudo, não foi identificada a quantificação da carga viral. Esses pacientes procediam de cidades circunvizinhas e no seu encaminhamento, não havia informação sobre a carga viral.

A contagem de células T CD4⁺ e a quantificação de carga viral são os principais parâmetros utilizados por especialistas para iniciar e monitorar a terapia anti-retroviral. Os valores elevados de carga viral parecem estar relacionados a um maior risco de progressão da doença (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008). Comprovamos de fato esses dados, pois observamos que os maiores valores de carga viral encontravam-se no estágio três, que representou 92,7 % da nossa casuística.

Dos 41 pacientes avaliados, 22 (54%) referiram estar fazendo uso de HAART por ocasião da EDA, sendo que, 19/22 (86,3%) pertenciam ao estágio três e destes, 12 (66,6%) exibiam níveis séricos de carga viral acima de 10.000 cópias/ml (variação 17.155 a 324.312 cópias/ml). A manutenção de níveis séricos elevados da carga viral nesses pacientes poderia estar relacionada ao uso irregular da medicação, tempo insuficiente de uso ou resistência ao anti-retrovirais. MÖNKEMÜLLER et. al. (2005) e NIEUWKERK et. al. (2005) relatam a não adesão ao HAART em 40% e 50% dos seus pacientes, respectivamente, e mencionam como um dos fatores responsáveis por tal evento, os efeitos colaterais da terapêutica. Por se tratar de um estudo retrospectivo, não obtivemos a informação sobre qual desses fatores poderiam ter influenciado no aparecimento de doença esofágica na população que usou HAART.

As queixas mais frequentes referidas foram a odinofagia e/ou a disfagia e constituíram as principais indicações para a realização da EDA. A odinofagia esteve presente em 27% dos casos, disfagia em 20% e a associação desses sintomas em 34%. ROSHAN & WILCOX (1996) relatam em estudo de 80 portadores do HIV com úlcera esofágica, a odinofagia como sintoma mais comum, presente em 81% da sua casuística. ZAMBRANO et. al. (1999) apontam a disfagia e odinofagia como os sintomas frequentes nesse grupo de pacientes, presentes em 21% a 50% dos casos, respectivamente.

Por ocasião da EDA, 34/41 (83%) pacientes apresentavam infecções coexistentes associadas, sistêmicas ou localizadas, isoladas ou não. A infecção coexistente mais observada

foi a monilíase oral em 19 (56%) casos; seguida pela tuberculose sistêmica em 8 (23%) casos; neurotoxoplasmose em 5 (15%) casos e paracoccidiodomicose em 4 (12%) casos. A monilíase oral pode acometer 75% ou mais dos pacientes com AIDS, constituindo, nesta população, a doença oral mais comum. Segundo NOYER & SIMON (1997), a presença de monilíase oral é um indicativo de existência de monilíase esofágica associada, com valor preditivo positivo variável de 71% a 100%.

Em nossa casuística, 6/41 (14%) pacientes apresentaram monilíase esofágica à histologia, sendo que 1/6 (16%) exibia monilíase oral concomitante. Esses dados demonstram que a monilíase oral não foi um bom indicativo de doença esofágica. De modo similar a BONACINI et. al. (1991) em avaliação prospectiva de 110 portadores do HIV, onde verificaram a concomitância do acometimento oral e esofágico por monília em 27% dos casos.

As lesões ulceradas esofágicas à EDA apresentaram diâmetros variáveis de 0,5 cm a 8,0 cm, média de 2,0 cm, profundas em 26/41(63%) casos. Localizaram-se predominantemente no esôfago médio com 21/41 (51%) casos. Esses parâmetros foram os norteadores para a elaboração das impressões diagnósticas endoscópicas. Assim sendo, o diagnóstico endoscópico mais freqüente foi de úlcera esofágica por CMV em 29/41(70,73%) casos, sendo que 21 (72%) eram lesões múltiplas e 25 (96%) profundas.

Os padrões endoscópicos descritos por WILCOX et. al. (1994) em 33 pacientes portadores da AIDS, com úlceras esofágicas por CMV, foram predominantemente de lesões múltiplas (58% dos casos), superficiais (46%), menores que 1 cm (43%) e localizadas no terço médio (57%). ZAMBRANO et. al. (1999) conferem as úlceras esofágicas por CMV, extensa variabilidade de apresentação endoscópica, notando-se lesões múltiplas, pequenas e amplas, superficiais e profundas, com localização nos terços médio e distal do órgão.

Sete úlceras com diagnóstico à EDA de infecção por HSV eram lesões rasas (100%), 6 (86%) múltiplas e 5 (72%) localizavam-se no esôfago médio. ZAMBRANO et. al. (1999) caracterizam as UE decorrentes da infecção pelo HSV como lesões usualmente superficiais ou estrelares em 79% dos casos, com fundo enantematoso, localizadas no terço médio distal (50%), podendo ser difusas (32%). Esses aspectos são coincidentes com os nossos achados.

Dois (4,87%) casos de úlcera esofágica tiveram impressão diagnóstica de DRGE; localizadas nos terços médio e distal, respectivamente. A DRGE em portadores do HIV apresenta características clínica e endoscópica similares aos dos não infectados e com localização preferencial no esôfago distal (WILCOX, 2002; MOURA et. al., 2000). Neste estudo, semelhantes aos dados da literatura, os seguintes aspectos endoscópicos, foram

considerados como diagnóstico de DRGE: a existência de úlcera esofágica, geralmente rasa, localizada no terço médio, acompanhada de erosões no terço distal.

Três (7,31%) casos receberam diagnósticos endoscópicos de: monilíase esofágica; lesão por PCM e inespecífico. O primeiro exibia úlceras múltiplas, os demais eram lesões únicas e localizavam-se no terço distal do órgão.

A monilíase é a doença oportunista mais comum no esôfago podendo comprometer qualquer segmento do órgão, raramente causa UE, justificando-se assim a baixa frequência desta infecção nesta população.

O diagnóstico de úlcera esofágica por PCM baseou-se nos antecedentes de PCM sistêmica, sem resposta clínica satisfatória aos tratamentos específicos prévios e nos aspectos endoscópicos da lesão evidenciados por úlcera profunda, semi-circunferencial, com fundo cruento, sem fibrina, com características diferentes daquelas observadas em lesões de natureza viral e/ou por monilíase. O comprometimento esofágico pela PCM é extremamente raro e os relatos de literatura de *P. brasiliensis* em esôfago são de pacientes não infectados pelo HIV (OLIVEIRA et.al, 1961 e ZILIOTTO JÚNIOR et. al.,1980). Diferentes dos nossos achados de UE, esses autores, descreveram lesões de aspecto estenosante e vegetante, respectivamente, sugestivas de neoplasia, localizadas nos terços superior e médio do órgão. O achado de úlcera esofágica por PCM, na nossa casuística, configura um relato de acometimento esofágico por PCM em portador do HIV.

A úlcera esofágica descrita como inespecífica não exibiu nenhum aspecto endoscópico comparável ao das lesões virais e fúngicas.

A análise histológica ao H&E detectou as seguintes etiologias associadas às úlceras esofágicas: 25/41(61%) com aspectos inflamatórios inespecíficos; 6/41(16%) associadas à monilíase; 4/41(10%) decorrentes de infecção pelo CMV; 2/41(5%) HSV; 1/41 (2%) CMV e HSV associados; 1/41 (2%) decorrente de PCM; 1/41 (2%) devido a Histoplasmose e 1/41(2%) por infiltração neoplásica por Linfoma não Hodgkin. Trinta e quatro (83%) biópsias eram representativas histologicamente de úlceras, com presença de tecido de granulação, debris celulares e inflamação aguda. Sete (17%) amostras representavam: 1/41 (2,43%) de erosão e estava associada à monilíase, 6/41(14,65%) ausência de evidências histológicas de ulceração e/ou erosão. Dessas 6 amostras, 4 exibiam critérios histológicos de esofagite crônica inespecífica e 2 eram amostras superficiais representadas por células epiteliais escamosas descamadas da superfície epitelial permeadas por hifas e esporos de *Candida sp.* Nenhum caso deste estudo foi excluído baseado no critério histológico de úlcera. Todos foram submetidos a uma análise histológica investigativa padronizada, cuja finalidade foi não só

avaliar a amostragem adequada das lesões, imperativo para o diagnóstico etiológico definitivo, como também avaliar se o emprego de métodos complementares ao H&E interferiria na acurácia diagnóstica.

As 4 lesões relacionadas ao CMV exibiam aspectos histológicos de úlcera ao H&E. A patogênese da lesão pelo CMV envolve processos de inflamação, necrose e lesões do endotélio vascular com alterações isquêmicas. O CMV infecta fibroblastos e células endoteliais que estão localizadas na base das úlceras esofágicas e não o epitélio escamoso (ZAMBRANO et. al. 1999). Com relação à amostragem tecidual, observamos que 3/4 (75%) dos casos estavam representadas por 4 a 6 fragmentos e 1/4 (25%) por 8 fragmentos permitindo a caracterização morfológica da infecção e a identificação de seus aspectos patognomônicos ao H&E (CULPEPPER-MORGAN et. al., 1987; SCHWARTZ & WILCOX, 1992). Todos esses casos foram confirmados à IH por antígenos virais early e late. WILCOX et. al. (1996) recomendam 10 biópsias para o diagnóstico de esofagite viral, particularmente a ocasionada pelo CMV, onde demonstra um aumento progressivo da sensibilidade para o diagnóstico. No presente estudo, constatamos que a localização da biópsia foi mais importante que o número de fragmentos. A amostragem de uma úlcera decorrente da infecção pelo CMV deve conter o fundo da úlcera, onde as células citomegálicas, com inclusões intranucleares e intracitoplasmáticas estão presentes, em meio ao tecido de granulação. Caso isso não ocorra, a disponibilidade de 10 fragmentos para análise histológica, não interferirá no resultado final. Deve-se considerar ainda, que as comorbidades do paciente, durante o ato da EDA, por vezes impedem que o procedimento seja demorado. Logo, é necessário que o endoscopista tenha experiência no diagnóstico diferencial de infecções do trato gastrointestinal no portador do HIV e seja habilidoso para coletar adequadamente as biópsias das UE.

O diagnóstico diferencial das úlceras por CMV deve ser feito principalmente com as idiopáticas, cujo aspecto endoscópico é muito similar. O diagnóstico definitivo é de exclusão, baseado na análise histológica minuciosa de múltiplas biópsias principalmente do fundo da úlcera, incluindo métodos especiais de coloração e IH e cultura para vírus (WILCOX, 2002). As lesões com aspectos inflamatórios inespecíficos ao H&E representaram 25/41 (61%) das biópsias examinadas, sendo que 19/25 (76%) exibiam aspectos endoscópicos sugestivos de lesão pelo CMV, 5/25 (20%) pelo HSV e 1/25 (4%) DRGE. Deste total, 21/25 apresentavam critérios histológicos de úlcera esofágica. Os demais 4/25 (16%) casos, exibiam toda a espessura epitelial esofágica, critérios histológicos de esofagite crônica inespecífica e impressão diagnóstica à EDA de lesões pelo CMV (2 casos) e por HSV (2 casos). Com relação à amostragem tecidual: 15/25 (60%) casos foram amostrados por 4 a 6 fragmentos;

5/25(20%) por 1 a 3 fragmentos e 5/25 (20%) por 7 a 10 fragmentos. Todos foram avaliados por IH específica para CMV; HSV I e II; pesquisa de fungos (GMS) e de BAAR (Ziehl-Neelsen). As pesquisas foram negativas em 96% (24/25 amostras) dos casos, sendo detectado um caso positivo para CMV (antígenos virais early) em biópsia representativa de úlcera, exibindo ocasionais células com inclusões intranucleares características e bem definidas em meio ao tecido de granulação. Fato semelhante ocorreu com MÖNKEMÜLLER et. al. (2000), quando avaliaram o benefício da utilização de métodos histológicos especiais, nas infecções gastrointestinais, em 121 pacientes com HIV submetidos à endoscopia digestiva alta e baixa.

A revisão do H&E deste caso revelou que as células com marcação à IH estavam presentes somente nos cortes aprofundados, utilizados para a realização deste método, não sendo observadas nos níveis histológicos iniciais do H&E. Portanto, podemos inferir que a utilização de diferentes níveis de aprofundamento dos cortes histológicos, em amostras procedentes do trato gastrointestinal, em portadores do HIV, pode evitar resultados falso-negativos. Contudo, a detecção deste caso reforça a importância do método imuno-histoquímico como complementar ao H&E possibilitando um diagnóstico definitivo nos casos de forte suspeita clínico-endoscópica de lesões de etiologia viral, sem evidências de efeitos citopáticos virais ao H&E. Excetuando este caso, os demais 24/25 (96%) preencheram os critérios histológicos de úlcera esofágica idiopática necessitando para o diagnóstico final, a correlação com a resposta terapêutica e cultura negativa para vírus.

As 2 lesões de natureza herpética (HSV) foram amostradas com 1 e 3 fragmentos, apresentando aspectos histológicos compatíveis com bordas de lesão ulcerada. O HSV é facilmente identificado, através de biópsias, citologia e cultura (ZAIDI & CERVIA, 2002). As úlceras são superficiais e os seus efeitos citopáticos estão localizados na borda da lesão junto ao epitélio escamoso (ZAMBRANO et. al., 1999; WILCOX, 2002), portanto, mais acessível ao procedimento de biópsia. O H&E das duas lesões continha todos os aspectos clássicos da infecção pelo HSV, confirmados pela IH. Esses achados reforçam mais uma vez a importância do local da biópsia.

WILCOX et. al. (1996) também recomendam a realização de 10 biópsias na suspeita da co-infecção CMV/HSV. O nosso caso de associação de infecções CMV/HSV foi representado por 5 fragmentos e continha todos os aspectos patognomônicos ao H&E, confirmados pela IH para antígenos virais CMV early e late assim como para HSV.

Seis (16%) pacientes exibiram evidências histológicas de esofagite associada à monilíase. A EDA diagnosticou um caso de UE por *Candida*. Os demais, 5/6 casos eram suspeitos de CMV. Com relação à amostragem tecidual, 5/6 (83,34%) pertenciam ao grupo 2,

ou seja, representados por 4 a 6 fragmentos e 1/6 (16,66%) ao grupo 1 (1 a 3 fragmentos). Três (50%) casos exibiam critérios histológicos de UE, 1/6 (16,66%) de erosão e 2/6 (33,34%) eram amostras superficiais com numerosos esporos e hifas permeando células epiteliais escamosas da superfície epitelial, sem evidências de ulceração/ou erosão.

A detecção da *Candida* não exclui a possibilidade de outras infecções (WILCOX, 2002), sendo encontrada em coexistência a outros processos infecciosos em 25% dos pacientes com sintomas esofágicos (WILCOX, 1995). Do mesmo modo, BONACINI et. al.(1991) descrevem a sua coexistência com o CMV em 20% dos casos e em 1,8% a sua associação com CMV e HSV em estudo prospectivo de 110 pacientes infectados pelo HIV. No presente estudo não foi detectada a associação da *Candida* a outros agentes infecciosos, porém, esta avaliação pode ter sido prejudicada em três amostras superficiais, cujas impressões diagnósticas endoscópicas eram de lesões associadas ao CMV. A EDA apontou um diagnóstico principal como responsável pela úlcera esofágica baseada nas características endoscópicas mais marcantes, não sendo considerados os diagnósticos secundários para correlação final entre os achados. Logo, a possibilidade de associação de monília esofágica a outras etiologias como causadoras das UEs, não foi avaliada.

Na nossa casuística contamos ainda com um caso de úlcera esofágica decorrente de PCM. A lesão esofágica foi amostrada por dois fragmentos que exibiam critérios histológicos de úlcera. O diagnóstico etiológico do presente caso baseou-se na associação de resultados de métodos complementares. O exame histológico de biópsias da úlcera esofágica, através do método de H&E, permitiu o reconhecimento de algumas estruturas arredondadas, com paredes birrefringentes, em meio ao tecido conjuntivo da lâmina própria. Não havia granuloma bem constituído ou esboço. As características típicas da PCM só puderam ser bem definidas, através da análise, pelo método de coloração de GMS que evidenciou numerosos fungos arredondados, de tamanhos variáveis (2,62 a 9,98 µm), com gemulação simples e múltipla, aspectos focais de roda de leme. Corroborando esses aspectos, a contra-imunoeletroforese sérica para PCM foi reagente. Os primeiros casos de PCM associada a AIDS foram descritos em 1989 (GOLDANI et. al., 1989; PEDRO et. al., 1989). Não há relatos na literatura de acometimento esofágico pela PCM em pacientes infectados pelo HIV. A prevalência estimada da paracoccidioidomicose em indivíduos infectados pelo HIV na Divisão de Doenças Infecciosas e Tropicais, do HCFMRP-USP, é de 1,4%, comparável ao de 1,5% descrita no estado do Mato Grosso do Sul, região Centro-Oeste do Brasil (MOREJÓN et. al., 2009). Esta prevalência é relativamente baixa em pacientes com AIDS no Brasil, assim como em outros países da América do Sul, quando comparada a outras micoses como

histoplasmose e criptococose. Este fato pode ser consequência de dois fatores: o primeiro seria as diferenças epidemiológicas entre a infecção pelo HIV, que é ainda um fenômeno de grandes centros urbanos e a infecção pelo *P. brasiliensis* que afeta principalmente pequenas comunidades agrícolas e o segundo decorrente do uso profilático de trimetoprim-sulfametoxazol para *Pneumocystis jirovecii*, eficiente também para *P. brasiliensis* (PANIAGO et. al. 2005; MOREJÓN et. al. 2009). Este caso demonstra dois aspectos importantes para o diagnóstico etiológico da UE. O primeiro é a importância da localização da biópsia. Dois fragmentos representaram adequadamente a lesão. O segundo refere-se à utilização de métodos especiais de coloração como o GMS, quando há suspeita clínico-endoscópica de doença fúngica associada. O controle da infecção fúngica, no indivíduo imunocompetente, depende de uma resposta imune celular efetiva, geralmente associada ao padrão tipo 1 da resposta imunológica, caracterizado pela síntese de citocinas que ativam macrófagos e linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺, resultando na formação de granulomas compactos (SHIKANAI-YASUDA et. al., 2006). Pacientes infectados pelo HIV exibem uma disfunção desta resposta imune celular, logo a reação granulomatosa observada através do exame histológico, nos órgãos acometidos, é pobre ou inexistente, semelhante ao que foi observado no nosso caso (BENARD & DUARTE, 2000). Portanto, a utilização de métodos especiais de coloração complementarmente ao H&E, como o GMS, é de grande valia nestes tipos de infecção.

O presente estudo identificou um caso de úlcera esofágica decorrente de histoplasmose. Endoscopicamente, o aspecto era incomum, representado por uma úlcera rasa, de aproximadamente 0,7 cm de extensão, revestida por fibrina espessa e com impressão diagnóstica de lesão inespecífica. Esta lesão foi amostrada por 3 fragmentos exibindo critérios histológicos de úlcera. A associação de histoplasmose e AIDS ocorre mais frequentemente em áreas onde esta micose é endêmica, apresentando uma prevalência que varia de 2 a 30%, de acordo com a região estudada (MC KINSEY et al., 1992) , podendo ser a primeira manifestação da AIDS. Nesta população, a forma mais comum de apresentação é a disseminada, geralmente decorrente da disseminação hematogênica do fungo a partir da reativação de um foco pulmonar primário (BORGES et. al., 1997). Na histoplasmose disseminada, o tubo gastrointestinal é acometido em 70 a 90% dos casos, sendo o cólon (especialmente o direito e ceco), orofaringe e intestino delgado os sítios mais atingidos (LAMPS et. al., 2000; KAHN et. al., 2005). O envolvimento esofágico é raro, geralmente decorrente da forma pulmonar complicada, com envolvimento mediastinal ou pela disseminação da doença. Na endoscopia, erosões e ulcerações, bem como estenose, acometendo 1/3 distal do esôfago, podem ser visualizadas (KAHN et. al., 2005). Embora o

nosso caso tenha localização coincidente com a descrita pela literatura, não havia evidências de estenose e/ou de acometimento mediastinal. Existem poucos relatos na literatura sobre o acometimento isolado do esôfago pelo *Histoplasma capsulatum*. FUCCI & NIGHTENGALE (1997) descrevem um caso de histoplasmose esofágica primária em paciente com comprometimento imunológico decorrente do uso crônico de corticóide. No presente caso, a utilização do GMS, realizada nas amostras colhidas dos bordos e fundo da úlcera esofágica, permitiu a caracterização morfológica consistente do *Histoplasma capsulatum*, bem como o diagnóstico diferencial com outros patógenos.

A análise dos casos de micose profunda no atual estudo caracterizados ao H&E por uma resposta inflamatória incomum reforça a importância da utilização rotineira de métodos especiais de coloração como o GMS. MÖNKEMÜLLER et. al. (2000) acreditam que a utilização desses métodos justifica-se nas infecções por *Candida sp*, pelo fato de que esporos, hifas e pseudo-hifas possam ser obscurecidos por debris inflamatórios impedindo o reconhecimento de tais estruturas ao H&E. Acreditamos que tal evento possa se estender a outros tipos de micose e o uso rotineiro dessas colorações incluído no rastreamento de infecções em portadores do HIV.

O caso de UE decorrente de infiltração neoplásica por Linfoma não Hodgkin, difuso de grandes células B, variante plasmablastica, foi representado por 8 fragmentos teciduais exibindo critérios histológicos de ulceração. Os linfomas não Hodgkin e os sarcomas de Kaposi constituem mais de 90% das neoplasias malignas que afetam os indivíduos infectados pelo HIV (WEERATUNGE et. al., 2004). Linfomas esofágicos são raros e ocorrem em menos de 1% de todos os linfomas do trato gastrointestinal (BERNAL & JUNCO, 1986). Afetam geralmente a porção distal do esôfago com envolvimento contíguo com o fundo gástrico (CHOW et. al., 1996). As aparências endoscópicas dos linfomas esofágicos descritas por BERNAL & DEL JUNCO (1986) e RADIN (1993) são de massas nodulares, polipóides e ulceradas. A apresentação endoscópica do nosso caso de linfoma foi de múltiplas úlceras profundas, semi-circunferenciais, com bordas elevadas, localizadas no esôfago médio e com aspectos sugestivos de infecção pelo CMV. O estudo imuno-histoquímico foi fundamental para a caracterização morfológica deste caso. O linfoma plasmablastico foi descrito nos pacientes infectados pelo HIV como uma variante agressiva do linfoma difuso de grandes células B, com peculiar tropismo pela cavidade oral (MANI et. al., 2008). O nosso paciente não exibia lesões na cavidade oral, porém o estômago estava amplamente comprometido pela neoplasia, apresentando lesões desde o fundo gástrico até a transição corpo-antro. Não havia contigüidade entre a lesão esofágica e a gástrica. Este caso ilustra a importância da IH para

definição e caracterização das lesões linfoproliferativas propiciando com isso a definição do comportamento biológico da neoplasia e a instituição de uma terapêutica adequada.

Ao analisarmos globalmente a relevância da amostragem tecidual da UE, através do número de fragmentos disponíveis para análise histológica, reforçamos que o fator determinante para o diagnóstico etiológico definitivo foi à adequada localização da biópsia. Primeiramente, é necessário que a úlcera seja adequadamente amostrada à histologia, representando borda e fundo, através de fragmentos de tecido de granulação, debris celulares e inflamação aguda. Na nossa casuística, sete amostras não preencheram esses critérios. Seis casos foram diagnosticados à EDA como lesões sugestivas de etiologia viral compreendendo 4 por CMV e 2 por HSV. Exibiam, à histologia, aspectos inflamatórios inespecíficos. Portanto, a avaliação etiológica desses casos foi prejudicada. A proposta deste estudo foi verificar, através de uma análise retrospectiva, quais fatores interferiram no diagnóstico etiológico final, motivado pelo fato de que vários desses pacientes foram submetidos a várias EDA para essa investigação. Esses pacientes exibiam comorbidades com importante comprometimento do estado geral, necessitando de rápida instituição de tratamento específico. Logo, detectamos a necessidade de se estabelecer protocolos que viabilizem a realização de diagnósticos precisos, menos dispendiosos e num menor espaço de tempo.

A análise comparativa entre os métodos diagnósticos, um dos objetos de nossa investigação, nos permite inferir que a EDA ao ser analisada como método diagnóstico isolado na avaliação da UE no paciente infectado pelo HIV, exibiu uma sensibilidade alta (100%) na sua detecção, mas especificidade baixa para a sua caracterização etiológica (15%) quando comparada à histologia ao H&E e IH. CHONG & LIM (2005) e BASHIR & WILCOX (1996) conferem à EDA, em pacientes sintomáticos com AIDS, uma especificidade de aproximadamente 75%. No presente estudo, o aspecto endoscópico similar das lesões de UEI e a decorrente da infecção pelo CMV (WILCOX, 2002), representaram um desafio à endoscopia, dificultando o correto diagnóstico etiológico.

O H&E mostrou-se adequado na avaliação das UEs, principalmente nas de etiologia viral, com uma sensibilidade de 87% e especificidade de 100% quando comparada à IH. MÖNKEMÜLLER et. al. (2000), em estudo onde avalia o benefício da utilização de métodos histológicos especiais, conferem ao H&E sensibilidade de 100% e 97% nos diagnósticos de HSV e CMV respectivamente e especificidade de 100% em ambos os casos. Semelhantemente, o H&E foi 100% sensível e específico para o diagnóstico de HSV. Com relação à detecção do CMV, a sensibilidade do método foi de 80%, em função de um caso, identificado somente pela IH. A análise morfológica das UE ao H&E obedeceu a critérios

morfológicos bem definidos e alicerçados em dados recentes de literatura. A detecção deste caso, somente pela IH, nos parecia improvável, pois o H&E não nos oferecia qualquer indício. Não havia inclusões típicas ou atípicas. A possibilidade de se tratar de um falso positivo da IH foi descartada pelas características típicas das marcações celulares. Outro fato importante a ser considerado é que a utilização de vários níveis de aprofundamento dos blocos de parafina, que continham as biópsias, possibilitou a análise das amostras em maior extensão e profundidade. Este talvez tenha sido um dos diferenciais na identificação dessas células. Deste modo, podemos também inferir que o uso de diferentes níveis de aprofundamento das biópsias das UE pode contribuir na análise morfológica das amostras. Devemos ressaltar que o método imuno-histoquímico é considerado padrão na investigação etiológica das UE em portadores do HIV (MONKEMÜLLER et. al. 2000; WILCOX, 2004), comprovado pelos nossos achados.

A pesquisa de BAAR através do método de ZN foi negativa em todas as amostras em que foram realizadas. A análise morfológica ao H&E não evidenciou qualquer indício de lesão suspeita de micobacteriose esofágica, tão pouco à EDA, comprovada pela coloração. MONKEMÜLLER et. al. (2000) em pesquisa realizada em 106 biópsias do trato gastrointestinal de portadores do HIV relatam a positividade da pesquisa pelo método de ZN em 3 (2,8%) casos, porém nesses casos, o diagnóstico de micobacteriose já havia sido estabelecido através de cultura de medula óssea ou com impressão diagnóstica à EDA. Logo, concluímos de modo similar aos autores que a indicação para a realização da pesquisa de BAAR através de métodos especiais de coloração deve se basear nos achados clínico-laboratoriais, endoscópicos e do H&E.

CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

6.1. A prevalência das úlceras esofágicas, em portadores do HIV, submetidos à endoscopia digestiva alta, na UETDI-HCFMRP-USP, no período de agosto de 2002 a setembro de 2006, foi de 10,27%.

6.2. Os agentes infecciosos mais observados associados às úlceras esofágicas, na população estudada, foram *Candida sp* (16% dos casos); Citomegalovírus (10%) e Herpes Vírus Simples (5%).

6.3. Sobre a acurácia dos métodos diagnósticos, verificou-se que:

6.3.1. A EDA possui sensibilidade alta (100%) para a detecção da úlcera esofágica; entretanto especificidade baixa para a caracterização etiológica viral da úlcera esofágica (15%), quando comparada aos métodos de H&E e IH.

6.3.2. O método de H&E mostrou-se adequado para avaliação etiológica viral das úlceras esofágicas na população de estudo, com sensibilidade de 87% e especificidade de 100% quando comparada a IH.

6.4. A pesquisa de bacilos álcool-ácidos resistentes através do método de coloração de Ziehl-Neelsen não foi relevante.

6.5. O método de coloração especial de Gomori metenamina prata confirmou a presença de fungos, detectados previamente ao H&E e foi fundamental na caracterização morfológica do *Histoplasma capsulatum* e do *Paraccoccidioides brasiliensis*.

6.6. O número de amostras endoscópicas obtidas das úlceras esofágicas não interferiu na avaliação etiológica à histologia. O fator de influência no diagnóstico foi o local da biópsia. Em úlceras esofágicas suspeitas de infecções oportunistas é importante que a biópsia represente os bordos (principalmente HSV) e o fundo (CMV) das úlceras.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. Imunodeficiências Congênitas e Adquiridas. In: ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**. Rio de Janeiro: Elsevier, Tradução da 6ª Edição, Cap 20, p.476-487, 2008.

ADAMS, R.L.; SPRINGALL, D.R.; LEVENE, M.M. et. al. The immunocytochemical detection of Herpes simplex virus in cervical smears – a valuable technique for routine use. **J Pathology**. v143, p.241-247, 2005.

AGHA, F. P.; LEE, H. H.; NOSTRANT, T. T. Herpetic esophagitis: a diagnostic challenge in immunocompromised patients. **Am J Gastroenterol**. v.81, p.246-253, 1986.

AI LIAN, Y. L.; HENG, B. S. L.; NISSAPATORN, V. et al. AIDS-Defining Illnesses: A comparison between before and after commencement of highly active antiretroviral therapy (HAART). **Curr HIV res**. v.5, p.484-489, 2007.

ASHLEY, R.; PETERSON, E.; ABBO, H. et. al. Comparison of monoclonal antibodies for rapid detection of cytomegalovirus in spin-amplified plate cultures. **J Clin Microbiol**. v.27, p.2858-2860, 1989.

ATTWOOD, S. E.; LAMB, C. A. Eosinophilic oesophagitis and other non-reflux inflammatory conditions of the oesophagus: diagnostic imaging and management. **Best Pract Res Clin Gastroenterol**. v.22, p.639-660, 2008.

BAEHR, P. H.; MCDONALD, G. B. Esophageal infections: risk factors, presentation, diagnosis, and treatment. **Gastroenterology**. v.106, p.509-532, 1994.

BALTHAZAR, E. J.; MEGIBOW, A. J.; HULNICK, D. et. al. Cytomegalovirus esophagitis in AIDS: radiographic features in 16 patients. **AJR Am J Roentgenol**. v.149, p.919-923, 1987.

BARRISON, I. G.; FOSTER, S.; HARRIS, J. W. et. al. Upper gastrointestinal Kaposi's sarcoma in patients positive for HIV antibody without cutaneous disease. **Br Med J (Clin Res Ed)**. v.296, p.92-93, 1988.

BARTELSMAN, J. F.; LANGE, J. M.; VAN LEEUWEN, R. et. al. Acute primary HIV-esophagitis. **Endoscopy**. v.22, p.184-185, 1990.

BASHIR, R. M.; WILCOX, C. M. Symptom-specific use of upper gastrointestinal endoscopy in human immunodeficiency virus-infected patients yields high dividends. **J Clin Gastroenterol**. v.23, p.292-298, 1996.

BELTSOS, P. C.; GREENSON, J. K.; YARDLEY, J. H. et. al. Association of gastric hypoacidity with opportunistic enteric infections in patients with AIDS. **J Infect Dis**. v.166, p.277-284, 1992.

BENARD, G.; DUARTE, A. J. S.; Paracoccidioidomycosis: a model for evaluation of the effects of human immunodeficiency virus infection on the natural history of endemic tropical diseases. **Clin Infect Dis**. v.31, p.1032-9, 2000.

BERNAL, A.; DEL JUNCO, G. W. Endoscopic and pathologic features of esophageal lymphoma: a report of four cases in patients with acquired immune deficiency syndrome. **Gastrointest Endosc**. v.32, p.96-99, 1986.

BONACINI, M. Medical management of benign oesophageal disease in patients with human immunodeficiency virus infection. **Dig Liver Dis**. v.33, p.294-300, 2001.

BONACINI, M.; LAINE, L.; GAL, A. A. et. al. Prospective evaluation of blind brushing of the esophagus for Candida esophagitis in patients with human immunodeficiency virus infection. **Am J Gastroenterol**. v.85, p.385-389, 1990.

BONACINI, M.; YOUNG, T.; LAINE, L. Histopathology of human immunodeficiency virus-associated esophageal disease. **Am J Gastroenterol**. v.88, p.549-551, 1993.

BONACINI, M.; YOUNG, T.; LAINE, L. The causes of esophageal symptoms in human immunodeficiency virus infection. A prospective study of 110 patients. **Arch Intern Med**. v.151, p.1567-1572, 1991.

BORGES, A.S.; FERREIRA, M.S.; SILVESTRE, M.T.A. et. al. Histoplasmose em pacientes imunodeprimidos: Estudo de 18 casos observados em Uberlândia, MG. **Ver Soc Bras Med Trop**. v.30, p.119-124, 1997.

BRANDT, L. J.; COMAN, E.; SCHWARTZ, E. et. al. Use of a new cytology balloon for diagnosis of symptomatic esophageal disease in acquired immunodeficiency syndrome. **Gastrointest Endosc.** v.39, p.559-561, 1993.

BUSS, D. H.; SCHARYJ, M. Herpesvirus infection of the esophagus and other visceral organs in adults. Incidence and clinical significance. **Am J Med.** v.66, p.457-462, 1979.

CALORE, E. E.; CAVALIERE, J. M.; PEREZ, N. M et. al. O. Esophageal ulcers in AIDS. **Pathologica.** v.89, p.155-158, 1997.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Revised Surveillance Case Definitions for HIV Infection among Adults, Adolescents, and Children aged < 18 months and for HIV Infection and AIDS among Children aged 18 months to < 13 years. **MMWR.** V. 57 (No. RR10), p.1-9,2008.

CHONG V.H; LIMM C.C. Human immunodeficiency virus and endoscopy: Experience of a general hospital in Singapore. **J Gastroenterol.Hepatol.**, v. 20, p: 722-26, 2005.

CHOW, D. C.; SHEIKH, S. H.; EICKHOFF, L. et. al. Primary esophageal lymphoma in AIDS presenting as a nonhealing esophageal ulcer. **Am J Gastroenterol.** v.91, P.602-3, 1996.

CONNOLLY, G. M.; FORBES, A.; GLEESON, J. A. et. al. Investigation of upper gastrointestinal symptoms in patients with AIDS. **AIDS.** v.3, p.453-456, 1989.

CONNOLLY, G. M.; HAWKINS, D.; HARCOURT-WEBSTER, J. N et. al. Oesophageal symptoms, their causes, treatment, and prognosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. **Gut.** v.30, p.1033-1039, 1989.

COSTIN, J. M. Cytopathic Mechanisms of HIV-1. **Virology**, v.4:100, 2007.

COWDRY, E. V. The problem of intranuclear inclusions in virus diseases. **Arch Pathol.** v.18 p.527-542. 1934.

CULPEPPER-MORGAN, J. A.; KOTLER, D. P.; SCHOLLES, J. V. et. al. Evaluation of diagnostic criteria for mucosal cytomegalic inclusion disease in the acquired immune deficiency syndrome. **Am J Gastroenterol.** v.82, p.1264-1270, 1987.

- DANCYGIER, H. AIDS and gastrointestinal endoscopy. **Endoscopy**. v.24, p.169-175, 1992.
- DAWSON, I. M.; CORNES, J. S.; MORSON, B.C. Primary malignant lymphoid tumours of the intestinal tract. Report of 37 cases with a study of factors influencing prognosis. **Br J Surg**. v.49, p.80-89, 1961.
- DIETERICH, D. T.; WILCOX, C. M. Diagnosis and treatment of esophageal diseases associated with HIV infection. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. **Am J Gastroenterol**. v.91, p.2265-2269, 1996.
- DOUEK, D. C.; ROEDERER, M.; KOUP, R. A. Emerging concepts in the immunopathogenesis of AIDS. **Annu Rev Med**, v.60, p.29.1-29.14, 2009.
- EHRENPREIS, E. D.; BOBER, D. I. Idiopathic ulcerations of the oesophagus in HIV-infected patients: a review. **Int J STD AIDS**. v.7, p.77-81, 1996.
- FORREST G. Gastrointestinal infections in immunocompromised hosts. **Curr Op Gastroenterol**. v.20, p.16-21, 2004.
- FORSMARK, C. E.; WILCOX, C. M.; DARRAGH, T. M.; et. al. Disseminated histoplasmosis in AIDS: an unusual case of esophageal involvement and gastrointestinal bleeding. **Gastrointest Endosc**. v.36, p.604-605, 1990.
- FRIEDMAN, S. L.; WRIGHT, T. L.; ALTMAN, D. F. Gastrointestinal Kaposi's sarcoma in patients with acquired immunodeficiency syndrome. Endoscopic and autopsy findings. **Gastroenterology**. v.89, p.102-108, 1985.
- FUCCI, J.C.; NIGHTENGALE, M.L. Primary esophageal histoplasmosis. **Am J Gastroenterol**. v.92, p.530-531, 1997.
- FUSADE, T.; LIONY, C.; JOLY, P. et. al. Ulcerative esophagitis during primary HIV infection. **Am J Gastroenterol**. v.87, p.1523-1524, 1992.
- GEISINGER, K. R. Endoscopic biopsies and cytologic brushings of the esophagus are diagnostically complementary. **Am J Clin Pathol**. v.103, p.295-299, 1995.

GÉNÉREAU, T.; LORTHOLARY, O.; BOUCHAUD, O.; et. al. Herpes simplex esophagitis in patients with AIDS: report of 34 cases. The Cooperative Study Group on Herpetic Esophagitis in HIV Infection. **Clin Infect Dis.** v.22, p.926-931, 1996.

GODOY, P.; LELIS, S. S. R.; RESENDE, U. M. Paracoccidioidomicose e síndrome de imunodeficiência adquirida: relato de necropsia. **Rev Soc Bras Med Tropical.** v.39, p.79-81, 2006.

GOLDANI, L. Z.; MARTINEZ, R.; LANDELL, G. A. et. al. Paracoccidioidomycosis in a patient with AIDS. **Mycopathologia.** v.105, p.71-75, 1989.

GOODGAME, R. W.; GENTA, R. M.; ESTRADA, R. et. al. Frequency of positive tests for cytomegalovirus in AIDS patients: endoscopic lesions compared with normal mucosa. **Am J Gastroenterol.** v.88, p.338-343, 1993.

GREENSON, J. K.; BESCHORNER, W. E.; BOITNOTT, J. K. et. al. Prominent mononuclear cell infiltrate is characteristic of herpes esophagitis. **Hum Pathol.** v.22, p.541-549, 1991.

HAMED, K. A.; HOFFMAN, M. S. Primary esophageal lymphoma in AIDS. **AIDS Patient Care STDs.** v.12, p.5-9, 1998.

INDORF, A.S.; PEGRAM, S. Esophageal Ulceration Related to Zalcitabine (ddC). **Ann Intern Med.** v.117, p.133-134, 1992.

IWEALA, O. I. HIV diagnostic tests: an overview. **Contraception,** v.70, p.141-147, 2004.

KAHI, C. J.; WHEAT, L. J.; ALLEN, S. D. et. al. Gastrointestinal histoplasmosis. **Am J Gastroenterol.** v.100, p.220-231, 2005.

KODSI, B. E.; WICKREMESINGHE, C.; KOZINN, P. J. et. al. Candida esophagitis: a prospective study of 27 cases. **Gastroenterology.** v.71, p.715-719, 1976.

KOTLER, D.P.; REKA, S.; ORENSTEIN, J. M. et. al. Chronic idiopathic esophageal ulceration in the acquired immunodeficiency syndrome. Characterization and treatment with corticosteroids. **J Clin Gastroenterol.** v.15, p.284-290, 1992.

LAGUNA, F.; GARCIA-SAMANIEGO, J.; ALONSO, M. J. et. al. Pseudotumoral appearance of cytomegalovirus esophagitis and gastritis in AIDS patients. **Am J Gastroenterol.** v.88, p.1108-1111, 1993.

LAINE, L.; BONACINI, M. Esophageal disease in human immunodeficiency virus infection. **Arch Intern Med.** v.154, p.1577-1582, 1994.

LAINE, L.; BONACINI, M.; SATTLER, F. et. al. Cytomegalovirus and Candida esophagitis in patients with AIDS. **J Acquir Immune Defic Syndr.** v.5, p.605-609, 1992.

LAKE-BAKAAR, G.; QUADROS, E.; BEIDAS, S et. al. Gastric secretory failure in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). **Ann Intern Med.** v.109, p.502-504, 1988.

LAMPS, L. W.; MOLINA, C. P.; WEST, A. B et. al. The pathologic spectrum of gastrointestinal and hepatic histoplasmosis. **Am J Clin Pathol.** v.113, p.64-72, 2000.

LENNOX, J.; KLASSEN, M. Human Immunodeficiency Virus. In: NELSON, A. M.; HORSBURGH Jr, C. R. **Pathology of Emerging Infections.** ASM Press Washington, DC, USA, 1998.

LEVINE, M. S. Radiology of esophagitis: a pattern approach. **Radiology.** v.179, p.1-7, 1991.

LEWIN, K. J.; APPELMAN, H. D. Normal anatomy, embryology, and histology of the esophagus. In: **Tumors of the esophagus and stomach. Atlas of Tumor Pathology.**

LEWIN, K. J.; APPELMAN, H. D. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, 1996, Chap 2, p.17-29.

LIAN, Y. L. A.; HENG, B. S. L.; NISSAPATORN, V. et.al. AIDS-Defining Illness: A Comparison Between Before and After Commencement of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART). **Curr HIV Res,** v.5, p.484-489, 2007.

MANI, D.; GUINEE-JR, D. G.; ABOULAFIA, D. M. AIDS - associated plasmablastic lymphoma presenting as a poorly differentiated esophageal tumor : A diagnostic dilemma. **World J Gastroenterol.** V.17, p.4395- 4399, 2008.

MARQUES, S. A.; CONTERNO, L. O.; SGARBI, L. P. et.al. Paracoccidioidomycosis associated with acquired immunodeficiency syndrome. Report of seven cases. **Rev Inst Med Trop S Paulo**. v.37, p.261-265, 1995.

MARQUES, S. A.; ROBLES, A. M.; TORTORANO, A. M.; et.al. Mycoses associated with AIDS in the Third World. **Med Mycol**. v.38, Suppl 1, p.269-279, 2000.

MCBANE, R. D.; GROSS Jr, J. B. Herpes esophagitis: clinical syndrome, endoscopic appearance, and diagnosis in 23 patients. **Gastrointest Endosc**. v.37, p.600-603, 1991.

McCUTCHAN, F.E. Global Epidemiology of HIV. **J Med Virol**, v.78, p.S7-S12, 2006.

MC KINSEY, D. S.; BREWER, J.; NIEHART, R. Risk factors for histoplasmosis in AIDS: Results from ongoing cohort study (Abstract 60). *In: Abstracts of the 1992 IDSA Meeting, Infectious Diseases Society of America*, Anaheim p.22, 1992.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. AIDS em números. AIDS no Brasil. **Portal de Serviços do Governo**, www.aids.gov.br em 30.10.2008.

MÖNKEMÜLLER, K. E.; BUSSIAN, A. H.; LAZENBY, A. J et.al. Special histologic stains are rarely beneficial for the evaluation of HIV-related gastrointestinal infections. **Am J Clin Pathol**. v.114, p.387-394, 2000.

MÖNKEMÜLLER, K. E.; CALL, S. A.; LAZENBY, A. J. et.al. Declining Prevalence of Opportunistic Gastrointestinal Disease in the Era of Combination Antiretroviral Therapy. **Am J Gastroenterol**. v.95, p.457-4622, 2000.

MÖNKEMÜLLER, K. E.; LAZENBY, A. J.; LEE, D. H. et.al. Occurrence of Gastrointestinal Opportunistic Disorders in AIDS Despite the Use of Highly Active Antiretroviral Therapy. **Dig Dis Sci**, v.50, p.230-234, 2005.

MÖNKEMÜLLER, K. E.; WILCOX, C. M. Esophageal ulcer caused by cytomegalovirus: resolution during combination antiretroviral therapy for acquired immunodeficiency syndrome. **South Med J**. v.93, p.818-820, 2000.

MOREJÓN, K.M.; MACHADO, A.A., MARTINEZ, R. Paracoccidioidomycosis in patients infected with and not infected with human immunodeficiency virus: a case-control study. **Am J Trop Med Hyg.**, v. 80(3), p: 359-366, 2009.

MOURA, E. G. H.; MALUF-FILHO, F. ; CHAVES, D. M. Esofagite de refluxo e estenose péptica. *In: Tratado de Endoscopia Digestiva Diagnóstica e Terapêutica.* SAKAI P.; ISHIOKA S., MALUF-FILHO F. et al. Editora Atheneu, São Paulo, Cap. 9, p.65-71, 2000.

MYERSON, D.; HACKMAN, R. C.; NELSON, J. A et.al. Widespread presence of histologically occult cytomegalovirus. **Hum Pathol.** v.15, p.430-439, 1984.

NISHIOKA, S. A. Paracoccidioidomycosis and AIDS – Reply. **Clin Infect Dis.** v.22, p.1132-1133, 1996.

NOYER, C. M.; SIMON, D. Oral and esophageal disorders. **Gastroenterol Clin North Am.** v.26, p.241-257, 1997.

OLIVEIRA, E.; GOLDENBERG, S.; ROTONDI, A. V. Blastomicose sul-americana do esôfago. **Anais Paulistas de Medicina e Cirurgia.** v.83, p.113-121, 1961.

PANIAGO, A. M M.; FREITAS, A. C. C.; AGUIAR, E.S.A.; et.al. Paracoccidioidomycosis in patients with human immunodeficiency vírus: review of 12 cases observed in na endemic region in Brazil. **J Infection.** v.51, p.248-252, 2005.

PEDRO, R.J.; AOKI, F. H.; BOCCATO, R. S et.al. Paracoccidioidomicose e infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. **Rev Inst Med Trop São Paulo.** v.31, p.119-125, 1989.

RABENECK, L.; POPOVIC, M.; GARTNER, S et.al. Acute HIV infection presenting with painful swallowing and esophageal ulcers. **JAMA.** v.263, p.2318-2322, 1990.

RADIN, D. R. Primary esophageal lymphoma in AIDS. **Abdom Imaging.** v.18, p.223-224, 1993.

RANDAZZO, D. N.; MICHALSKI, F. J. Comparison of antibodies for rapid detection of cytomegalovirus. **J Clin Microbiol.** v.26, p.369-370, 1988.

REZENDE, R. E. F.; BRUNALDI, M. O.; GIRÃO, M. S et.al. Case Report: Esophageal Histoplasmosis Associated with Disseminated Tuberculosis in Acquired Immunodeficiency Syndrome. **Am J Trop Med Hyg.** V.80, p.347-350, 2009.

ROSARIO, M. T.; RASO, C. L.; COMER, G. M et.al. Transnasal brush cytology for the diagnosis of Candida esophagitis in the acquired immunodeficiency syndrome. **Gastrointest Endosc.** v.35, p.102-103, 1989.

ROSHAN, B.; WILCOX, C.M. Symptom-specific use of upper gastrointestinal endoscopy in human immunodeficiency virus-infected patients yields high dividends. **J Clin Gastroenterol.** v. 23, p. 292-298,1996.

SALGADO, M.; AÇUCENA, F.; CASTRO POÇAS, F et.al. Achados endoscópicos em doentes com infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana. **J Port Gastreenterol.** v.9, p.412-418, 2002.

SALTZ, R. K.; KURTZ, R. C.; LIGHTDALE, C, J et.al. Kaposi's sarcoma. Gastrointestinal involvement correlation with skin findings and immunologic function. **Dig Dis Sci.** v.29, p.817-823, 1984.

SAVARY M, MILLER G. *In: The esophagus. Handbook and atlas of endoscopy.* Gassman Verlag AG, Solothurn, Switzerland, p.135-142, 1978.

SCHERER, E.; DOUEK, D.; McMICHAEL, A. 25 years of HIV research on virology, virus restriction, immunopathogenesis, genes and vaccines. **Clin Exp Immunol,** v.154, p.6-14, 2008.

SCHNEIDER, E.; WITHMORE, S.; GLYNN, M. K et.al. Revised surveillance case definitions of HIV infection among adults, adolescents and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years. Div of Global AIDS, National Cancer for HIV, Viral Hepatitis Stds and Tuberculosis Prevention, USA. **MMWR.** v57(rr10), p.1-8, 2008.

SCHWARTZ, D. A.; WILCOX, C. M. Atypical cytomegalovirus inclusions in gastrointestinal biopsy specimens from patients with the acquired immunodeficiency

syndrome: diagnostic role of in situ nucleic acid hybridization. **Hum Pathol.** v.23, p.1019-1026, 1992.

SHAFFER, R. T.; LAHATTE, L. J.; KELLY, J. W et.al. Gastric acid secretion in HIV-1 infection. **Am J Gastroenterol.** v.87, p.1777-1780, 1992.

SHIKANAI-YASUDA, M. A.; TELLES FILHO, F. Q.; MENDES, R. P et.al. Consenso em Paracoccidioidomicose. **Rev Soc Bras Med Trop.** v.39, p.297-310, 2006.

SILVA-VERGARA, M.L.; TEIXEIRA, A.C.; CURI, V.G.M. et.al. Paracoccidioidomycosis associated with human immunodeficiency virus infection. Report of 10 cases. **Med Mycol.** v.41, p.259-263, 2003.

SINGH, S. P.; ODZE, R. D. Multinucleated epithelial giant cell changes in esophagitis: a clinicopathologic study of 14 cases. **Am J Surg Pathol.** v.22, p.93-99, 1998.

SMITH, P.D.; EISNER, M. S.; MANISCHEWITZ, J.F et.al. Esophageal Disease in AIDS Is Associated with Pathologic Processes Rather than Mucosa Human Immunodeficiency Virus Type 1. **J Infect Dis.** v.167, p.547-552, 1993.

SOMMER, J. W.; MEINE, G. C.; FRANKE, L. A et.al. Achados à endoscopia digestiva alta em pacientes com o vírus da imunodeficiência humana (HIV). **Rev AMRIGS.** v.47, p.265-268, 2003.

SPACH, D.; KEEN, P. Vírus da imunodeficiência humana e síndrome da imunodeficiência adquirida. In: MORSE, S. A.; MORELAND, A. A.; HOLMES, K. K. **Atlas de doenças sexualmente transmissíveis e AIDS.** Washington, USA, 1997 by Editora Artes Médicas Ltda para língua portuguesa. Cap 10, p.165-205.

SUDHARSHAN, S.; BISWAS, J. Introduction and immunopathogenesis of acquired immune deficiency syndrome. **Indian J Ophtalmol,** v56, p357-362, 2008.

THEISE, N. D.; ROTTERDAM, H.; DIETERICH, D. Cytomegalovirus esophagitis in AIDS: diagnosis by endoscopic biopsy. **Am J Gastroenterol.** v.86, p.1123-1126, 1991.

VERSANT[®] HIV-1 RNA 3.0 (ADNb). Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Tarrytown, NY. USA. 2008.

VIDAL, A. P.; PANNAIN, V. L.; BOTTINO, A. M. Esofagites em pacientes com síndrome de imunodeficiência adquirida. **Arq Gastroenterol.** v.44, p.309-314, 2007.

WEERATUNGE, C. N.; BOLIVAR, H. H.; ANSTEAD, G. M et.al. Primary esophageal lymphoma: a diagnostic challenge in acquired immunodeficiency syndrome-two case reports and review. **South Med J.** v.97, p.383-387, 2004.

WERNECK-SILVA, A.L.; PRADO, I.B. Role of upper endoscopy in diagnosing opportunistic infections in human immunodeficiency virus-infected patients. **World J Gastroenterol.** v.15 p.1050-1056, 2009.

WIKIPEDIA. Vírus da imunodeficiência humana. <http://pt.wikipedia.org/wiki/HIV>. 10.11.2008.

WILCOX, C. M. A technique to examine the underlying mucosa in patients with AIDS and severe Candida esophagitis. **Gastrointest Endosc.** v.42, p.360-363, 1995.

WILCOX, C. M. Esophageal Disease in the Acquired Immunodeficiency Syndrome: Etiology, Diagnosis and Management. **Am J Med.** v.92, p.412-421,1992.

WILCOX, C. M. Esophageal infections and other human immunodeficiency virus-associated esophageal disorders. In: DiMARINO, A. J.; BENJAMIN S. B. **Gastrointestinal Disease: An Endoscopic Approach.** 2nd Edition, Slack Incorporated, Thorofare, New Jersey, USA, 2002. Chapter 14, p.215-230.

WILCOX, C. M.; DIEHL, D. L.; CELLO, J. P. et.al. Cytomegalovirus esophagitis in patients with AIDS. A clinical, endoscopic, and pathologic correlation. **Ann Intern Med.** v.113, p.589-593, 1990.

WILCOX, C. M.; RODGERS, W.; LAZENBY, A. Prospective comparison of brush cytology, viral culture, and histology for the diagnosis of ulcerative esophagitis in AIDS. **Clin Gastroenterol Hepatol.** v.2, p.564-567, 2004.

WILCOX, C. M.; SCHWARTZ, D. A. Comparison of two corticosteroid regimens for the treatment of HIV-associated idiopathic esophageal ulcer. **Am J Gastroenterol.** v.89, p.2163-2167, 1994.

WILCOX, C. M.; SCHWARTZ, D. A. Endoscopic-pathologic correlates of *Candida* esophagitis in acquired immunodeficiency syndrome. **Dig Dis Sci.** v.41, p.1337-1345, 1996.

WILCOX, C. M.; SCHWARTZ, D. A.; CLARK, W. S. Esophageal ulceration in human immunodeficiency virus infection. Causes, response to therapy, and long-term outcome. **Ann Intern Med.** v.123, p.143-149, 1995.

WILCOX, C. M.; STRAUB, R. F.; SCHWARTZ, D. A. Prospective endoscopic characterization of cytomegalovirus esophagitis in AIDS. **Gastrointest Endosc.** v.40, p.481-484, 1994.

WILCOX, C.M. Gastrointestinal manifestations of AIDS. **Nutr Clin Pract.** v.19, p.356-364, 2004.

WILCOX, C.M.; SAAG, M.S. Gastrointestinal complications of HIV infection: changing priorities in the HAART era. **Gut**, v.57, p.861-870, 2008.

WILCOX, CM. Approach to esophageal disease in AIDS: A primer for the endoscopist. **Tech Gastrointest Endosc.** v.4, p.59-65, 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, Geneva, Switzerland. Interagency Surveillance and Survey Working Group, Office of the US Global AIDS Coordinator, US Dept of State. Div of Global AIDS, National Cancer for HIV, Viral Hepatitis Stds and Tuberculosis Prevention, CDC. The Global HIV/AIDS Pandemic, 2006. **MMWR** v.55, p841-844, 2006.

WU, G-D. ; SHINTAKU, I.P.; CHIEN, K. et. al. A comparison of routine light microscopy, immunohistochemistry, and *in situ* hybridization for the detection of cytomegalovirus in gastrointestinal biopsies. **Am J Gastroenterol.** v.84, p.1517-1529, 1989.

YOUNG, J. A.; ELIAS, E. Gastro-oesophageal candidiasis: diagnosis by brush cytology. **J Clin Pathol.** v.38, p.293-296, 1985.

ZAIDI, S. A.; CERVIA, J.S. Diagnosis and management of infectious esophagitis associated with human immunodeficiency virus infection. **J Int Assoc Physicians AIDS Care).** v.1, p.53-62. 2002.

ZAMBRANO, M.; CHEHTER, E. Z.; LAUDANNA, A. A. Esofagite infecciosa na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. In: **Tratado de Endoscopia Digestiva Diagnóstica e Terapêutica**. SAKAI P., ISHIOKA S., MALUF FILHO F., AZZAM R.S. Editora Atheneu, São Paulo, 1999. Capítulo 28, p.221-227.

ZILIOOTTO Jr, A.; KÜNZLE, J. E.; TAKEDA, F. A. Paracoccidioidomicose em esôfago. Apresentação de 1 caso. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**. v.22, p.261-264, 1980.

ANEXOS

ANEXO A: Questionário – Úlceras esofágicas (UEs) em AIDS

Nome: _____ RG: _____

Data de Nascimento: ____/____/____ Idade (Ocasão da EDA): ____ Sexo:

M	F
---	---

1- Intervalo de tempo entre o diagnóstico de HIV e a solicitação da 1º EDA c/ UE:

2- Fator de risco para aquisição do HIV:

☐ Sexual	☐ Heterossexual	☐ Homossexual	☐ Bissexual
☐ Uso de drogas EV/inalatória	☐ Transusão (sangue e derivados)		
☐ Outro _____	☐ ND		

3- Existência de infecção oportunistas precedendo a EDA:

☐ Não			
☐ Sim:			
☐ Pneumocistose	☐ Neurotoxoplasmose		
☐ Neurocriptococose	☐ Monilíase Oral		
☐ Kaposi de pele	☐ Kaposi pulmonar		
☐ Herpes Zoster	☐ Outras: _____		

4- Contagem de CD4 até seis meses precedendo ou sucedendo a EDA:

☐ ND

5- Quantificação da Carga viral do HIV até seis meses precedendo ou sucedendo a EDA:

☐ ND

6- Classificação do CDC:

ESTÁGIO 1 ☐ESTÁGIO 2 ☐ESTÁGIO 3 ☐DESCONHECIDO ☐

7- Uso de HAART:

☐ Sim ☐ Não ☐

8- Indicação da EDA:

☐ Disfagia
☐ Odinofagia
☐ Pirose
☐ Controle de tratamento
☐ Outro. Qual: _____

9- Sobre a EDA: Anotar de forma cronológica o número do exame, data de realização e resultados:

10- Sobre o Anátomo- Patológico:

Data e Resultados (conclusão):

ANEXO B:

Tabela B-I – Análise Global

N.º	PACIENTE	REGISTRO	N.º BIÓPSIA	N.º DE FRAGMENTOS	INFLAMAÇÃO CRÔNICA	ULCERADO	EROSIVO	INTENSIDADE	EXSUDATIVO	INESPECÍFICO	ESPECÍFICO
1	VCN	0358484H	8442/03	7	P	P	N	2+	P	P	N
2	AS	0664058K	9082/03	1	P	P	N	2+	P	N	HSV
3	PCL	0636847B	512/04	4	P	P	N	2+	P	P	N
4	FAS	0447046E	1064/04	3	P	P	N	2+	P	N	HISTOPLASMOSE
5	RMRN	0066501A	3271/04A	1	P	N	N	1+	N	P	N
			3271/04E	3	P	N	N	1+	N	P	N
6	CAM	0703897B	8645/04	5	P	P	N	2+	P	N	CMV+HSV
7	GMC	00300160A	12013/04	4	P	P	N	2+	P	P	N
8	EJB	0418741F	13913/04A	4	P	P	N	2+	P	N	CMV
			13913/04B	2	P	N	N	2+	N	N	CMV
9	RG	0703067F	4497/05A	4	P	P	N	2+	P	P	CANDIDA
			4497/05B	4	P	P	N	3+	P	P	CANDIDA
10	RCS	0333403D	5279/05	4	P	P	N	2+	P	P	N
11	RMS	0730377C	4387/05A	8	P	P	N	2+	P	P	N
12	CRL	0136640H	5619/05	3	P	P	N	2+	P	P	N
13	MEBC	0715433B	12930/04	1	N	N	N	N	N	N	N
14	ACM	0276938D	13825/04	2	P	P	N	2+	P	N	PCM
15	GAA	0522270B	664/05	5	P	P	N	1+	P	P	N

P = POSITIVO

N = NEGATIVO

INTENSIDADE = 1+ 2+ 3+

Tabela B-II – Análise Global

N.º	PACIENTE	REGISTRO	N.º BIÓPSIA	N.º DE FRAGMENTOS	INFLAMAÇÃO CRÔNICA	ULCERADO	EROSIVO	INTENSIDADE	EXSUDATIVO	INESPECÍFICO	ESPECÍFICO
16	GGD	0553743I	1280/05	4	P	P	N	2+	P	P	N
17	JBD	0455806K	870/03	5	P	P	N	2+	P	P	N
18	JCM	0637927J	1372/03	8	P	P	N	3+	P	N	CMV
19	ACC	0152302E	1559/03	3	P	P	N	2+	P	N	HSV
20	SRO	0157463A	12742/02	6	P	P	N	2+	P	P	N
21	LAF	0538595I	4801/03	4	P	P	N	2+	P	N	N
22	LGA	0486300C	4127/04	6	P	P	N	2+	P	P	N
23	MA	0524324J	8369/05B	4	P	N	N	1+	N	P	N
24	MLS	0266282G	9876/06	8	P	P	N	3+	P	P	N
25	ISL	0527782G	11209/06B	5	P	P	N	2+	P	N	CMV
26	JDBF	0217535J	10973/06C	8	P	P	N	2+	P		LINFOMA
27	JDQ	0744243E	12269/06	5	P	P	N	2+	P	P	CANDIDA
28	JLP	0303494E	13040/02A	2	P	N	N	1+	N	P	CANDIDA
			13040/02B	2	P	N	N	1+	N	P	CANDIDA
29	AG	0533700C	12166/03	5	P	N	N	2+	P	P	CANDIDA
30	MAF	0159848I	2154/06	3	P	N	N	1+	N	P	N

P = POSITIVO

N = NEGATIVO

INTENSIDADE = 1+ 2+ 3+

Tabela B-III – Análise Global

N.º	PACIENTE	REGISTRO	N.º BIÓPSIA	N.º DE FRAGMENTOS	INFLAMAÇÃO CRÔNICA	ULCERADO	EROSIVO	INTENSIDADE	EXSUDATIVO	INESPECÍFICO	ESPECÍFICO
31	JLQ	0681897D	2666/06A	4	P	P	N	3+	P	P	CANDIDA
32	SVL	0603439H	9477/04A	4	P	P	N	3+	P	P	N
33	FCS	0509804E	9228/06	5	P	P	N	2+	P	P	N
34	ACM	0653366I	10541/06	5	P	P	N	2+	P	P	N
35	MSAM	0541325A	13736/05	7	P	P	N	2+	P	P	N
36	VAMU	045780G	13738/05	4	P	P	N	1+	P	P	N
37	AOP	033986K	14970/05	6	P	P	N	2+	P	N	CMV
38	LSS	0050877I	316/06	5	P	N	P	2+	P	P	CANDIDA
39	MCT	0562333E	608/06	4	P	P	N	2+	P	P	N
40	DBS	0761796C	1766/06	3	P	P	N	2+	P	P	N
41	DDC	0776031A	6704/06	8	P	P	N	3+	P	P	N

P = POSITIVO

N = NEGATIVO

INTENSIDADE = 1+ 2+ 3+

ANEXO C:

Tabela C-I – Caracterização do Processo Inflamatório Específico

N.º PACIENTE	N.º BIOPSIA	N.º DE FRAGMENTOS	H&E+CMV	H&E+HSV	H&E+FUNGO	CMV-E	CMV-L	IMUNO HSV	ZN	GMS
1	VCM	8442/03	N	N	N	N	N	N	N	N
2	AS	9082/03	N	P	N	N	N	P	N	N
3	PCL	512/04	N	N	N	N	N	N	INSUFICIENTE	N
4	FAS	1064/04	N	N	HISTOPLASMOSE	N	N	N	N	HISTOPLASMOSE
5	RMRN	3271/04A	N	N	N	N	N	N	INSUFICIENTE	INSUFICIENTE
		3271/04E	N	N	N	N	N	N	INSUFICIENTE	INSUFICIENTE
6	CAM	8645/04	P	P	N	P	P	P	N	N
7	GMC	12013/04	N	N	N	N	N	N	N	N
		13913/04A	P	N	N	P	P	N	N	N
8	EJB	13913/04B	P	N	N	P	P	N	N	N
		4497/05A	N	N	CANDIDA	N	N	N	N	CANDIDA
9	RG	4497/05B	N	N	CANDIDA	N	N	N	N	
10	RCS	5279/05	N	N	N	N	N	N	N	N
11	RMS	4387/05A	N	N	N	N	N	N	N	N
12	CRL	5619/05	N	N	N	N	N	N	N	N
13	MEBC	12930/04	N	N	N	N	N	N	N	N
14	ACM	13825/04	N	N	PCM	N	N	N	N	PCM

Tabela C-II – Caracterização do Processo Inflamatório Específico

N.º	PACIENTE	N.º BIÓPSIA	N.º DE FRAGMENTOS	H&E+CMV	H&E+HSV	H&E+FUNGO	CMV-E	CMV-L	IMUNO HSV	ZN	GMS
15	GAA	664/05	5	N	N	N	N	N	N	N	N
16	GGD	1280/05	4	N	N	N	N	N	N	N	N
17	JBD	870/03	5	N	N	N	N	N	N	N	N
18	JCM	1372/03	8	P	N	N	P	L/PP65+	N	N	N
19	ACC	1559/03	3	N	P	N	N	N	P	N	N
20	SRO	12742/02	6	N	N	N	N	N	N	N	N
21	LAF	4801/03	4	N	N	N	P	N	N	N	N
22	LGA	4127/04	6	N	N	N	N	N	N	N	N
23	MA	8369/05B	4	N	N	N	N	N	N	INSUFICIENTE	N
24	MLS	9876/06	8	N	N	N	N	N	N	INSUFICIENTE	N
25	ISL	11209/06	5	P	N	N	P	P	N	N	N
26	JDBF	10973/06C	8	N	N	N	N	N	N	N	N
27	JDQ	12269/06	5	N	N	P	N	N	N	N	CANDIDA
28	JLP	13040/02A	2	N	N	P	N	N	N	N	CANDIDA
29	AG	13040/02B	2	N	N	P	N	N	N	N	CANDIDA
29	AG	12166/03	5	N	N	P	N	N	N	N	CANDIDA
30	MAF	2154/06	3	N	N	N	N	N	N	N	N

Tabela C-III – Caracterização do Processo Inflamatório Específico

N.º PACIENTE	N.º BIÓPSIA	N.º DE FRAGMENTOS	H&E+CMV	H&E+HSV	H&E+FUNGO	CMV-E	CMV-L	IMUNOHSV	ZN	GMS
31	JLQ	2666/06A	N	N	P	N	N	N	N	CANDIDA
32	SVL	9477/04A	N	N	N	N	N	N	N	N
33	FCS	9228/06	N	N	N	N	N	N	N	N
34	ACM	10541/06	N	N	N	N	N	N	N	N
35	MSAM	13736/05	N	N	N	N	N	N	N	N
36	VAMU	13738/05	N	N	N	N	N	N	N	N
37	AOP	14970/05	P	N	N	P	P	N	INSUFICIENTE	N
38	LSS	316/06	N	N	P	N	N	N	N	CANDIDA
39	MCT	608/06	N	N	N	N	N	N	N	N
40	DBS	1766/06	N	N	N	N	N	N	N	N
41	DDC	6704/06	N	N	N	N	N	N	N	N

ANEXO D:

Tabela D-I – Caracterização da Esofagite Viral

N.º	PACIENTE	N.º BIÓPSIA	H&E+CMV	H&E+HSV	MORFOLOGIA TÍPICA CMV	MORFOLOGIA ATÍPICA CMV	IH-CMV-EARLY	IH-CMV-LATE	IH-HSV
1	VCN	8442/03	N	N	N	N	N	N	N
2	AS	9082/03	N	P	N	N	N	N	P
3	PCL	512/04	N	N	N	N	N	N	N
4	FAS	1064/04	N	N	N	N	N	N	N
5	RMRN	3271/04A	N	N	N	N	N	N	N
		3271/04E	N	N	N	N	N	N	N
6	CAM	8645/04	P	N	P	N	P	P	P
7	GMC	12013/04	N	N	N	N	N	N	N
		13913/04A	P	N	P	N	P	P	N
8	EJB	13913/04B	P	N	P	N	P	P	N
9	RG	4497/05A	N	N	N	N	N	N	N
		4497/05B	N	N	N	N	N	N	N
10	RCS	5279/05	N	N	N	N	N	N	N
11	RMS	4387/05A	N	N	N	N	N	N	N
12	CRL	5619/05	N	N	N	N	N	N	N

Tabela D-II – Caracterização da Esofagite Viral

N.º	PACIENTE	N.º BIÓPSIA	H&E+CMV	H&E+HSV	MORFOLOGIA TÍPICA CMV	MORFOLOGIA ATÍPICA CMV	IH-CMV-E	IH-CMV-L	IH-HSV
13	MEBC	12930/04	N	N	N	N	N	N	N
14	ACM	13825/04	N	N	N	N	N	N	N
15	GAA	664/05	N	N	N	N	N	N	N
16	GGD	1280/05	N	N	N	N	N	N	N
17	JBD	870/03	N	N	N	N	N	N	N
18	JCM	1372/03	P	N	P	N	P	P	N
19	ACC	1559/03	N	P	N	N	N	N	P
20	SRO	12742/02	N	N	N	N	N	N	N
21	LAF	4801/03	N	N	N	N	P	N	N
22	LGA	4127/04	N	N	N	N	N	N	N
23	MA	8369/05B	N	N	N	N	N	N	N
24	MLS	9876/06	N	N	N	N	N	N	N
25	ISL	11209/06	P	N	P	N	P	P	N

Tabela D-III – Caracterização da Esofagite Viral

N.º	PACIENTE	N.º BIÓPSIA	H&E+CMV	H&E+HSV	MORFOLOGIA TÍPICA CMV	MORFOLOGIA ATÍPICA CMV	IH-CMV-E	IH-CMV-L	IH-HSV
26	JDBF	10673/06	N	N	N	N	N	N	N
27	JDQ	12269/06	N	N	N	N	N	N	N
28	JLP	13040/02A	N	N	N	N	N	N	N
		13040/02B	N	N	N	N	N	N	N
29	AG	12166/03	N	N	N	N	N	N	N
30	MAF	2154/06	N	N	N	N	N	N	N
31	JLQ	2666/06A	N	N	N	N	N	N	N
32	SVL	9477/04A	N	N	N	N	N	N	N
33	FCS	9228/06	N	N	N	N	N	N	N
34	ACM	10541/06	N	N	N	N	N	N	N
35	MSAM	13736/05	N	N	N	N	N	N	N
36	VAMU	13738/05	N	N	N	N	N	N	N
37	AOP	14970/05	P	N	P	N	P	P	N
38	LSS	316/06	N	N	N	N	N	N	N
39	MCT	608/06	N	N	N	N	N	N	N
40	DBS	1766/06	N	N	N	N	N	N	N
41	DDC	6704/06	N	N	N	N	N	N	N

ANEXO E:

Tabela E-I – Amostragem X Métodos Diagnósticos

N.º PACIENTE	N.º BIOPSIA	N.º FRAG.	H&E CMV+	H&E HSV+	H&E /E/L+	H&E+ E-L+	H&E- E-L+	H&E+ E-L+	H&E+ IH HSV-	H&E- IH HSV+	H&E- GMS+	H&E- GMS+	H&E- ZN+	PP65
1	VCM	8442/03	7	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
2	AS	9082/03	1	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
3	PCL	512/04	4	N	N	N	N	N	N	N	N	N	NR	NR
4	FAS	1064/04	3	N	N	N	N	N	N	N	P	N	N	NR
5	RMRN	3271/04A	1	N	N	N	N	N	N	N	NR	NR	NR	NR
6	CAM	3271/04E	3	N	N	N	N	N	N	N	NR	NR	NR	NR
7	GMC	8645/04	5	P	N	N	N	N	N	N	N	N	N	NR
8	EJB	12013/04	4	N	N	N	N	N	N	N	NR	NR	N	N
9	RG	13913/04A	4	P	N	N	N	N	N	N	N	N	N	NR
10	RCS	13913/04B	2	P	N	N	N	N	N	N	N	N	N	NR
11	RMS	4497/05A	4	N	N	N	N	N	N	N	P	N	N	N
12	CRL	4497/05B	4	N	N	N	N	N	N	N	P	N	N	N
13	MEBC	5279/05	4	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
14	ACM	4387/05A	8	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	NR
		5619/05	3	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
		12930/04	1	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	NR
		138525/04	2	N	N	N	N	N	N	N	P	N	N	NR

L = CMV LATE

E = CMV EARLY

NR = NÃO REALIZADO

N = NEGATIVO

P = POSITIVO

Tabela E-II – Amostragem X Métodos Diagnósticos

N.º	PACIENTE	N.º BIÓPSIA	N.º FRAG.	H&E CMV+	H&E HSV+	H&E /E/L+	H&E E+L-	H&E E+L-	H&E E-L+	H&E E-L+	H&E E-L+	HE+ IH HSV-	H&E IH HSV+	H&E GMS+	H&E GMS+	H&E ZN+	PP65
15	GAA	664/05	5	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	NR
16	GGD	1280/05	4	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	NR
17	JBD	870/03	5	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
18	JCM	1372/03	8	P	N	P	N	N	N	N	N	N	N	N	N	NR	P
19	ACC	1559/03	3	N	P	N	N	N	N	N	N	P	N	N	N	N	NR
20	SRO	12742/02	6	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
21	LAF	4801/03	4	N	N	N	P	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
22	LGA	4127/04	6	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	NR
23	MA	8369/05B	4	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	NR
24	MLS	9876/06	8	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	NR
25	ISL	11209/06B	5	P	N	P	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	NR
26	JDBF	10973/06	8	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
27	JDQ	12269/06	5	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	P	N	N	NR
28	JLP	13040/02A	2	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	P	N	N	NR
		13040/02B	2	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	P	N	N	NR

L = CMV LATE

E = CMV EARLY

NR = NÃO REALIZADO

N = NEGATIVO

P = POSITIVO

Tabela E-III – Amostragem X Métodos Diagnósticos

N.º PACIENTE	N.º BIÓPSIA	N.º FRAG.	H&E CMV+	H&E HSV+	H&E /E/L+	H&E+ E+L-	H&E- E+L-	H&E- E-L+	H&E+ E-L+	H&E+ IH HSV-	H&E- IH HSV+	H&E- GMS+	H&E- GMS+	H&E- ZN+	H&E- PP65
29	AG	12166/03	5	N	N	N	N	N	N	N	N	P	N	N	NR
30	MAF	2154/06	3	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	NR
31	JLQ	2666/06A	4	N	N	N	N	N	N	N	N	P	N	N	NR
32	SVL	9477/04A	4	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	NR
33	FCS	9228/06	5	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	NR
34	ACM	10541/06	5	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	NR
35	MSAM	13736/05	7	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	NR
36	VAMU	13738/05	4	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	NR	NR
37	AOP	14970/05	6	P	N	N	N	N	N	N	N	N	N	NR	NR
38	LSS	316/06	5	N	N	N	N	N	N	N	N	P	N	NR	NR
39	MCT	608/06	4	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
40	DBS	1766/06	3	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	NR
41	DDC	6704/06	8	N	N	N	N	N	N	NR	NR	N	N	N	N

P = POSITIVO

N = NEGATIVO

NR = NÃO REALIZADO

E = CMV EARLY

L = CMV LATE

ANEXO F:

Tabela F-I – Correlação Final

N.º	PACIENTE	REGISTRO	N.º BIÓPSIA	IMPRESSÃO DIAGNÓSTICA EDA	IMPRESSÃO DIAGNÓSTICA H&E	IH CMV EARLY	CMV LATE	PP65 CMV	HSV IH HSV 1/2	HSV II	GMS	ZN	LINFÓCITO T CD4 + (cells/ μ L)	HAART
1	VCM	0358484H	8442/03	CMV	INESPECÍFICO	N	N	N	N	N	N	N	88	P
2	AS	0664038K	9082/03	HSV	HSV	N	N	N	P	P	N	N	23	P
3	PCL	0636847B	512/04	DRGE	INESPECÍFICO	N	N	NR	N	N	N	N	202	P
4	FAS	0447046E	1064/04	INESPECÍFICO	FUNGO (HISTOPLASMOSE)	N	N	NR	N	N	P	N	140	P
5	RMN	0066501A	3271/04	CMV	INESPECÍFICO	N	N	NR	N	N	NR	NR	152	P
6	CAM	0703897B	8645/04	HSV	CMV/HSV	P	P	NR	P	P	N	N	13	N
7	GMC	0300160A	12013/04	CMV	INESPECÍFICO	N	N	N	N	N	NR	N	33	N
8	EJB	0418741F	13913/04	CMV	CMV	P	P	NR	N	N	N	N	66	N
9	RG	0703067F	4497/05	CMV	CANDIDA	N	N	N	N	N	P	N	28	P
10	RCS	0333403D	5279/05	CMV	INESPECÍFICO	N	N	N	N	N	N	N	84	N
11	RMS	0730377C	4387/05	CMV	INESPECÍFICO	N	N	NR	N	N	N	N	125	P
12	CRL	0136640H	5619/05	CMV	INESPECÍFICO	N	N	N	N	N	N	N	2	N
13	MEBC	0715433B	12930/04	CMV	INESPECÍFICO	N	N	NR	N	N	N	N	55	P
14	ACM	0276938D	13825/04	FUNGO	FUNGO/PCM	N	N	NR	N	N	P	N	269	N
15	GAA	0522270B	664/05	CMV	INESPECÍFICO	N	N	NR	N	N	N	N	23	P
16	GGD	0553743I	1280/05	CMV	INESPECÍFICO	N	N	NR	N	N	N	N	17	N
17	JBD	0455806K	870/03	CMV	INESPECÍFICO	N	N	NR	N	N	N	N	154	N
18	JCM	0637927I	1372/03	CMV	CMV	P	P	P	N	N	N	NR	28	P
19	ACC	0152302E	1559/03	DRGE	HSV	N	N	NR	P	P	N	N	49	N
20	SRO	0157463A	12742/02	CMV	INESPECÍFICO	N	N	NR	N	N	N	N	42	N

ANEXO G

Ofício de aprovação do presente estudo pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC-FMRP-USP

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

www.hcrp.fmrp.usp.br

Ribeirão Preto, 09 de outubro de 2007

Ofício nº 3573/2007
CEP/MGV

Prezada Doutora,

O trabalho intitulado **“INVESTIGAÇÃO ETIOLÓGICA DE ÚLCERAS ESOFÁGICAS EM PORTADORES DE HIV SUBMETIDOS À ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA NA UNIDADE ESPECIAL DE TRATAMENTO DE DOENÇAS INFECCIOSAS DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS - FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO - UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO (UETDI-HC-FMRP-USP)”**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 256ª Reunião Ordinária realizada em 08/10/2007, e enquadrado na categoria: **APROVADO**, de acordo com o Processo HCRP nº 5316/2007.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssima Senhora
DRª ROSAMAR EULIRA FONTES REZENDE
Depto. de Clínica Médica – Divisão de Gastroenterologia

Comitê de Ética em Pesquisa HC e FMRP-USP - Campus Universitário
FWA – 0000 2733; IRB – 0000 2186

Fone (16) 3602-2228 - E-mail : cep@hcrp.fmrp.usp.br
Monte Alegre 14048-900 Ribeirão Preto SP

ANEXO H

Case Report: Esophageal Histoplasmosis associated with disseminated tuberculosis in Acquired Immunodeficiency Syndrome. American Journal Tropical Medicine Hygiene V.80, p.347-350, 2009.

Am. J. Trop. Med. Hyg., 80(3), 2009, pp. 347-350
Copyright © 2009 by The American Society of Tropical Medicine and Hygiene

Case Report: Esophageal Histoplasmosis Associated with Disseminated Tuberculosis in Acquired Immunodeficiency Syndrome

Rosamar Eulira Fontes Rezende,* Mariângela Ottoboni Brunaldi, Milena Santana Girão, Sérgio Zucoloto, Sérgio Britto Garcia, Alcyone Artioli Machado, and José Luiz Pimenta Módena

Departments of Medicine, Pathology, and Surgery, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil

Abstract. Bacterial and fungal infections are common in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Histoplasmosis is a common fungal disease in severely immunocompromised patients infected with human immunodeficiency virus (HIV) in endemic areas. In this population the most frequent form of presentation of histoplasmosis is disseminated, with the clinical manifestations being similar to those of disseminated tuberculosis. Esophageal histoplasmosis and the association of histoplasmosis with tuberculosis are infrequent. We report here a rare case of esophageal histoplasmosis associated with disseminated tuberculosis in AIDS.

INTRODUCTION

Histoplasmosis is a systemic fungal disease acquired by the inhalation of microconidia of the filamentous phase of the fungus *Histoplasma capsulatum*. The infection is universally distributed and predominates in the Americas (United States and Latin America, including Brazil), being recognized as an important infection among patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in these regions.¹⁻³ In Brazil the exact incidence of histoplasmosis among patients with AIDS is unknown, but is estimated to be between 5% and 20%.²

In immunocompetent individuals, histoplasmosis usually is self-limited or localized, whereas among AIDS patients it occurs in the disseminated form in 95% of cases.^{4,5} Primary esophageal infection is rare both in immunocompetent and immunodepressed individuals.^{6,7}

Histoplasmosis may be associated with other infections, but few cases of concomitant histoplasmosis in the disseminated form and tuberculosis have been reported.^{8,9} We report here a case of histoplasmosis of rare presentation localized in the esophagus and associated with disseminated tuberculosis in a patient with AIDS.

CASE REPORT

A 36-year-old homosexual black man, a prison inmate and ex-user of inhalatory and intravenous drugs with a serologic diagnosis of human immunodeficiency virus (HIV) made 4 months before the present study was referred for admission to the University Hospital, Ribeirão Preto Medical School, and the University of São Paulo. The patient complained of productive cough, yellowish secretion, daily afternoon fever, impaired general status, anorexia, and a 15 kg weight loss. Physical examination revealed a pale, tachypneic patient with a reduced vesicular murmur in the left third, hepatosplenomegaly, and left cervical adenomegaly. A chest x-ray revealed pleural effusion of moderate volume in the left hemithorax. Pleural puncture yielded a citrine yellow fluid with a predominance of lymphomononuclear cells and a negative culture for fungus and mycobacteria. Anatomopathologic examination of

a cervical lymph node demonstrated distortion of the general architecture by extensive necrosis of the caseous type with a polymorphonuclear and histiocytic infiltrate. Ziehl-Neelsen staining revealed alcohol-acid-fast bacilli (AAFB). The CD4 lymphocyte count was 86 cells/mm³. Treatment with tuberculostatic medications was started using a rifampicin, isoniazid, and pyrazinamide (RIP) scheme in combination with antiretroviral therapy. However, the patient was lost to follow-up, only returning 5 years later with complaints of dry cough, afternoon fever, nocturnal sudoresis, and intense epigastric pain of 3 months duration. He reported irregular treatment of tuberculosis for 9 months, 5 years before his return to the hospital. A RIP scheme had been prescribed again 3 months before his return and he had restarted antiretroviral treatment 1 year before. However, he was taking the tuberculostatic and antiretroviral medications on an irregular basis. Physical examination revealed a pale patient with a reduced vesicular murmur in the lower right third and hepatosplenomegaly. Adenomegaly and skin lesions were absent. Laboratory tests revealed normocytic, normochromic anemia, leukopenia, a CD4 lymphocyte count of 140 cells/mm³, and normal liver enzymes and function. A chest x-ray revealed opacification with soft part density in the right apex and moderate pleural effusion on the right. An abdominal ultrasound revealed abdominal adenomegaly and discrete hepatosplenomegaly. Pleural fluid, bone marrow, and blood cultures were negative for fungus and mycobacteria. Upper digestive endoscopy (UDE) was normal. A direct search for AAFB in a gastric aspirate was positive and culture revealed the presence of *Mycobacterium tuberculosis*. Treatment of tuberculosis and antiretroviral therapy were maintained and the patient was discharged. The patient returned to the service 2 months later reporting continuing fever, dry cough, intense epigastric pain, and odynophagia. He again reported irregular use of tuberculostatic and antiretroviral drugs, having discontinued tuberculostatic treatment 2 weeks before his return. The patient was hospitalized again and submitted to UDE, which revealed the presence of a shallow ulcer measuring approximately 0.7 cm and covered with thick fibrin in the distal third of the esophagus (Figure 1). Histologic examination of material stained with hematoxylin-eosin (HE) revealed an area of esophageal ulceration covered with a fibrin-leukocyte exudate. A mixed inflammatory infiltrate was observed at the level of the lamina propria, consisting of lymphocytes, numerous neutrophils, and macrophages. Countless clusters of rounded uniuucleate structures of uniform size and surrounded by a light halo were identified inside

*Address correspondence to Rosamar Eulira Fontes Rezende, Department of Medicine, Gastroenterology Division, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Av. Bandeirantes, 3900, Monte Alegre, CEP: 14048-900, Ribeirão Preto, SP Brazil. E-mail: rosamarrezende@uol.com.br

348

REZENDE AND OTHERS

FIGURE 1. Shallow ulcer covered with thick fibrin in the distal esophageal third. This figure appears in color at www.ajtmh.org.

the macrophage cytoplasm (Figure 2). Gomori methenamine silver (GMS) (Figure 3) and periodic acid Schiff (PAS) staining revealed multiple rounded yeast-like fungal structures, 2–4 μm in diameter, compatible with *H. capsulatum*. Staining for mucin was negative in the small yeast-like fungal forms and no AAFB were detected by the Ziehl-Neelsen method. Immunohistochemistry was positive for *H. capsulatum* antigens when the technique of enzyme-conjugated polymers and secondary antibodies was used (Novolink Novocastra, United Kingdom) (Figure 4). Serum counterimmunoelectrophoresis for histoplasmosis was reactive, with a 1:8 titer. New serial blood cultures were started and revealed positivity for *M. tuberculosis* in three samples collected on consecutive days. After one week of hospitalization, the patient developed hospital pneumonia, respiratory insufficiency, and sepsis and died before antifungal therapy could be started and tuberculostatic therapy could be reinitiated.

FIGURE 2. Esophageal biopsy specimen showing numerous macrophages containing light cytoplasmic intracellular rounded bodies (hematoxylin-eosin [HE] $\times 1,000$). This figure appears in color at www.ajtmh.org.

FIGURE 3. Esophageal biopsy showing numerous yeasts 2–4 μm in diameter morphologically consistent with *Histoplasma capsulatum* (Gomori methenamine silver [GMS] $\times 1,000$). This figure appears in color at www.ajtmh.org.

DISCUSSION

The association of histoplasmosis with AIDS is more frequent in endemic areas, with a prevalence of 2% to 30%, and can be the first manifestation of AIDS.^{2,3}

Histoplasmosis is characterized by a wide spectrum of clinical manifestations ranging from asymptomatic illness to severe disseminated disease. In AIDS, the most common form of presentation is the disseminated one, usually a result of hematogenous dissemination of the fungus through reactivation of a primary pulmonary focus, although it may also be a result of primary infection with dissemination. Fever, weight loss, and respiratory symptoms (cough, shortness of breath) may occur in the disseminated form. A chest radiograph may be normal or may show diffuse nodular infiltrates. Lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, colonic lesions, and skin and painful oral ulcers (particularly on the tongue and oral mucosa) also occur. Laboratory findings may include anemia, neutropenia or thrombocytopenia (because of bone marrow involvement), and elevated hepatic enzymes. Between 5% and 10% of patients suffer an acute septic shock-like

FIGURE 4. Immunohistochemistry revealed positivity for *Histoplasma capsulatum* antigens in the esophagus (IH $\times 400$). This figure appears in color at www.ajtmh.org.

syndrome that includes hypotension and evidence of disseminated coagulopathy.³

In disseminated histoplasmosis, the gastrointestinal tract is involved in 70–90% of cases, with the colon (especially the right colon and the cecum), the oropharynx, and the small bowel being the sites most frequently involved.^{10,11} Esophageal involvement is rare and is usually a result of complicated pulmonary histoplasmosis with mediastinal involvement or to dissemination of the disease. Dysphagia and odynophagia are the most frequently observed clinical manifestations, which may last for weeks or months. Endoscopy permits the visualization of erosions and ulcerations, as well as stenosis affecting the distal third of the esophagus. Cases of upper digestive hemorrhage have also been reported at a lower frequency, and cases of traction esophageal diverticula and bronchoesophageal fistulae resulting from mediastinal histoplasmosis.¹¹

In the present case, the relevant clinical gastrointestinal symptoms were intense epigastric pain and odynophagia, as also reported in previous studies,^{6,7} and UDE revealed an ulcerated lesion in the distal esophageal third.

Esophageal ulcers are important causes of morbidity among patients with AIDS. The agents most frequently observed in these lesions are cytomegalovirus, *Candida* sp., and simple herpes virus. Other less common infectious agents are fungi and mycobacteria. Human immunodeficiency virus itself is believed to be a possible etiologic agent of esophageal ulcers. In about 40% of cases the etiology is not identified, these being considered to be idiopathic ulcers.¹² There are few reports about the separate involvement of the esophagus by *H. capsulatum*. Fucci and others⁷ described a case of primary esophageal histoplasmosis in a patient with immunologic involvement resulting from the chronic use of corticoids.

In the present study, the special staining methods applied to samples collected from the margins and the fundus of the esophageal ulcer permitted a consistent morphologic characterization of *H. capsulatum*, and the differential diagnosis with other pathogens. Initial histologic examination using HE revealed ulceration covered with a fibrin-leukocyte exudate. A mixed inflammatory infiltrate was observed in the lamina propria, with countless macrophages containing in their cytoplasm rounded structures of uniform size and surrounded with a light halo which, when examined using complementary special staining methods (GMS, PAS, and Mayer's mucicarmine) revealed a morphology consistent with *H. capsulatum*. A search for AAFB by the Ziehl-Neelsen method was negative in all samples examined.

Histoplasma capsulatum is a small, uninucleate fungus measuring 2–4 µm in diameter, with a single bud attached by a relatively narrow base, usually present in clusters inside the cytoplasm of macrophages, with a light area surrounding the organism (pseudocapsule).

The differential histopathologic diagnosis of *H. capsulatum* includes *Torulopsis glabrata*, *Penicillium marneffei*, *Cryptococcus neoformans*, and *Blastomyces dermatitidis*. *Torulopsis glabrata* usually occurs intracellularly and is of slightly larger size. It is amphophilic and stains entirely with HE, without the pseudocapsular or halo effect that is often seen with *H. capsulatum*. The spherical to oval yeast-like cells of *Penicilliosis marneffei* measure 2.5 to 5.0 µm or more, are often sequestered within mononuclear phagocytes, but do not bud. Instead, this fungus reproduces by schizogony (fission) with the formation of a prominent transverse septum.

Most capsule-deficient cryptococci, however, are at least weakly carminophilic when stained with Mayer's or other mucicarmine procedures. Cryptococci are more pleomorphic, ranging in size from 2 to 20 µm. *Blastomyces dermatitidis* is a more pleomorphic fungus with thick double-contour walls and multinucleated.^{10,11,13}

Serum counterimmunoelectrophoresis for histoplasmosis was reactive, with a low 1:8 titer, confirming the anatomic-pathologic findings. It is important to point out that immunologic methods may present low titers or may be negative in immunodepressed individuals.⁹

A definitive diagnosis of histoplasmosis is based on culture of the fungus from clinical material, or by immunohistochemistry of a tissue sample.¹³ In the present case, the morphologic data suggestive of *H. capsulatum* in the esophageal ulcer sample were confirmed by immunohistochemistry.

Tuberculosis is another infection occurring at high frequency in AIDS patients. About 50% of HIV-seropositive individuals infected with *M. tuberculosis* present extrapulmonary involvement frequently affecting lymph nodes and pleura, with the infection often becoming disseminated and affecting other organs. Disseminated tuberculosis is defined as infection involving the blood stream, bone marrow, liver or two or more noncontiguous sites, or miliary tuberculosis. The symptoms are nonspecific and their duration before diagnosis is variable.¹⁴ In the present report, the patient initially presented only involvement of lymph nodes and pleura by *M. tuberculosis* and, because of the degree of immunosuppression demonstrated by the low CD4 cell count and the poor treatment compliance, he developed dissemination of this infection, which was diagnosed by blood culture. Blood culture is positive in 40–60% of cases of disseminated tuberculosis and therefore should always be requested when there is a suspicion of disseminated tuberculosis.¹⁴ Some cases of AIDS associated with tuberculosis and disseminated histoplasmosis have been reported,¹⁵ with the latter condition being often diagnosed late because of the fact that the clinical manifestations of disseminated histoplasmosis are similar to those of disseminated tuberculosis.

The present report illustrates a case of tuberculosis of difficult management resulting from poor compliance with tuberculostatic medications and antiretroviral therapy, and present in the disseminated form in association with esophageal histoplasmosis.

We conclude that tuberculosis is a severe infection in AIDS and may be associated with other infections, such as fungal and bacterial ones, with high mortality mainly in the presence of poor treatment compliance. *Histoplasma capsulatum* should be considered as a possible etiology of esophageal ulcers in HIV-infected patients, especially in regions where this infection is endemic.

Received June 17, 2008. Accepted for publication November 28, 2008.

Acknowledgments: We thank Prof. Venâncio A. Ferreira Alves (Department of Pathology, Faculty of Medicine, University of São Paulo, São Paulo) for invaluable help in improving the detection of *Histoplasma capsulatum* antigens in the esophageal ulcer biopsy by immunohistochemistry.

Authors' addresses: Rosamar Eulira Fontes Rezende, Mariângela Ottoboni Brunaldi, Milena Santana Girão, Sérgio Zucoloto, Sérgio Britto Garcia, Alcyone Artioli Machado, and José Luiz Pimenta Módena, Department of Medicine, Gastroenterology Division, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo. Av.

Bandeirantes, 3900, Monte Alegre, CEP: 14048-900, Ribeirão Preto, SP, Brazil. E-mails: rosamarrezende@uol.com.br, brunaldifam@uol.com.br, milenagirão@uol.com.br, szucoloto@fmrp.usp.br, sbgarcia@fmrp.usp.br, aamachad@fmrp.usp.br, jlpmoden@fmrp.usp.br.

REFERENCES

1. Unis G, Oliveira FM, Severo LC, 2004. Histoplasmosse disseminada no Rio Grande do Sul. *Rev Soc Bras Med Trop* 37: 463-468.
2. Daher EF, Silva GB Jr, Barros FAS, Takeda CFV, Mota RMS, Ferreira MT, Oliveira SA, Martins JC, Araújo SMHA, Gutiérrez-Adrianzen AO, 2007. Clinical and laboratory features of disseminated histoplasmosis in HIV patients from Brazil. *Trop Med Int Health* 12: 1108-1115.
3. Borges AS, Ferreira MS, Silvestre MAT, Nishioka SA, Rocha A, 1997. Histoplasmosse in immunodepressed patients: study of 18 cases seen in Uberlândia, MG. *Rev Soc Bras Med Trop* 30: 119-124.
4. Suh KN, Anekthananon T, Mariuz PR, 2001. Gastrointestinal histoplasmosis in patients with AIDS: case report and review. *Clin Infect Dis* 32: 482-491.
5. Assi M, McKinsey DS, Driks MR, O'Connor MC, Bonacini M, Graham B, Manian F, 2006. Gastrointestinal histoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome: report of 18 cases and literature review. *Diagn Microbiol Infect Dis* 55: 195-201.
6. Forsmark CE, Wilcox CM, Darrager TM, Cello JP, 1990. Disseminated histoplasmosis in AIDS: an unusual case of esophageal involvement and gastrointestinal bleeding. *Gastrointest Endosc* 36: 604-605.
7. Fucci JC, Nightingale ML, 1997. Primary esophageal histoplasmosis. *Am J Gastroenterol* 92: 530-531.
8. Jeong HW, Sohn JW, Kim MJ, Choi JW, Kim CH, Choi SH, Kim J, Cho Y, 2007. Disseminated histoplasmosis and tuberculosis in a patient with HIV infection. *Yonsei Med J* 48: 531-534.
9. Pinotti AFF, Severo LC, Randon M, Rigatto M, Haase HB, 1983. Disseminated histoplasmosis associated with tuberculosis in immunosuppressed patients. *Rev Ass Med Brasil* 29: 68-70.
10. Lamps LW, Molina CP, West AB, Haggitt RC, Scott MA, 2000. The pathologic spectrum of gastrointestinal and hepatic histoplasmosis. *Am J Clin Pathol* 113: 64-72.
11. Kahi CJ, Wheat J, Allen SD, Sarosi GA, 2005. Gastrointestinal histoplasmosis. *Am J Gastroenterol* 100: 220-231.
12. Calore EE, Cavaliere JM, Perez NM, Campos Sales PS, Warnke KO, 1997. Esophageal ulcers in AIDS. *Pathologica* 89: 155-158.
13. Chandler FW, Watts JC, 1997. Histoplasmosis capsulati. Connor DH, Chandler FW, Schwartz DA, Manz HJ, Lack EE, eds *Pathology of Infectious Diseases*. Stamford, CT: Appleton & Lange, 1007-1015.
14. Wang J-Y, Hsueh P-R, Wang S-K, Jan I-S, Lee L-N, Liaw Y-S, Yang P-C, Luh K-T, 2007. Disseminated tuberculosis: a 10-year experience in a medical center. *Medicine* 86: 39-46.
15. Greene L, Peters B, Lucas SB, Pozniak AL, 2000. Extrapulmonary tuberculosis masking disseminated histoplasmosis in AIDS. *Sex Transm Infect* 76: 54-56.

ANEXO I

----- Mensagem encaminhada de jlaurenc@med.cornell.edu -----

Data: Thu, 21 Jan 2010 08:52:22 -0500 (EST)

De: jlaurenc@med.cornell.edu

Assunto: AIDS Patient Care and STDs - Decision on Manuscript ID APC-2009-0299.R1

Para: m.brunaldi@usp.br

21-Jan-2010

Dear Dr. Brunaldi:

It is a pleasure to accept your revised manuscript entitled **"ESOPHAGEAL ULCER IN BRAZILIAN PATIENTS WITH HIV: PREVALENCE AND COMPARATIVE ANALYSIS AMONG DIAGNOSTIC METHODS"** in its current form for publication in AIDS Patient Care and STDs.

The Copyright Agreement form attached to this email should be sent to the publisher as soon as possible. Manuscripts cannot be published without this form. The corresponding author is responsible for obtaining signatures of coauthors. Authors not permitted to release copyri ght must still return the form signed under the statement of the reason for not releasing the copyright.

Please fax the Copyright Agreement form to 914-740-2101. If preferred, the form may be filled out electronically and submitted via email to copyrightforms@liebertpub.com. Please note, you will not receive an acknowledgment of having submitted the copyright forms.

Authors who would like their papers to be made free online immediately after publication can sign up for Liebert Open Option for a one-time fee. If the paper has NIH funding, it will also be uploaded onto PubMedCentral on behalf of the author. Please contact Karen Ballen at kballen@liebertpub.com or at (914) 740-2194 for more information.

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of AIDS Patient Care and STDs, we look forward to your continued contributions to the Journal.

Sincerely,

Editor-in-Chief, AIDS Patient Care and STDs.