

I. Introdução

1. Considerações gerais sobre a infecção pelo HIV

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA/AIDS) foi inicialmente descrita nos Estados Unidos da América, no início dos anos 80, como um quadro de imunodeficiência que acometia jovens homossexuais do sexo masculino, que apresentavam infecções e neoplasias comumente associadas a quadros de imunodeficiência, mas sem história patológica prévia.^{32,78,129,172} Desde então evoluiu como uma pandemia, tornando-se um problema de saúde pública no âmbito mundial. Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), existem atualmente aproximadamente 36,1 milhões de pessoas vivendo com HIV/SIDA, com 21,8 milhões de óbitos acumulados desde o início da pandemia. A estimativa para o ano de 2000 era de 5,3 milhões de casos novos e 3 milhões de óbitos.¹⁸⁷ No Brasil temos a estimativa, do final de 1999, de cerca de 540000 pessoas vivendo com HIV/AIDS, com 18000 óbitos registrados somente neste ano.¹⁸⁶

A SIDA resulta da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). O HIV-1 é o causador da doença na grande maioria dos países, sendo o HIV-2 o responsável por esta doença em certas partes do mundo, principalmente na África.²⁰⁷ O HIV-1 e o HIV-2 são retrovírus, envelopados, contendo duas moléculas de RNA de fita simples, com orientação positiva, que sofrem transcrição reversa em DNA de fita dupla, pela ação da enzima transcriptase reversa, sendo então integrado ao genoma da célula hospedeira, culminando com a produção de novos virions.⁸²

Mais de uma década após os estudos iniciais determinarem as vias de transmissão do HIV, dados epidemiológicos continuam a apontar três modos principais de contágio: contato sexual, exposição sangüínea, principalmente em usuários de drogas injetáveis e transfusões, além da transmissão perinatal de mães infectadas às suas crianças.⁵⁴

As interações entre o HIV e o sistema imune humano são extraordinariamente complexas, como evidenciado pelas altas taxas de variabilidade na progressão da doença, observadas em pacientes infectados pelo HIV.¹²² O HIV subverte o sistema imune através da infecção e destruição dos linfócitos T auxiliares, que possuem o receptor CD4 em sua membrana e normalmente coordenam a resposta imune, além da ativação de um perfil de produção de citocinas que é utilizada pelo vírus para a sua maior vantagem replicativa.¹⁰

A infecção pelo HIV resulta numa ampla variação de manifestações clínicas, desde um estado de portador assintomático até o desenvolvimento de doenças oportunistas graves e potencialmente letais. Em pessoas infectadas pelo HIV a persistente replicação viral produz uma destruição e diminuição progressiva da imunidade celular, possibilitando diversas manifestações de doenças oportunistas. A SIDA é o estágio mais avançado da doença, no qual o sistema imunológico do hospedeiro infectado já não mais pode controlar organismos ou neoplasias oportunistas, que raramente causam doença em indivíduos imunocompetentes. Os aspectos clínicos podem variar de acordo com a idade, sexo, raça, localização geográfica, histórico de tratamento e comportamental.³³

A manifestação inicial da infecção pelo HIV em metade a dois terços dos indivíduos recentemente infectados é caracterizada como uma síndrome semelhante à mononucleose infecciosa, chamada de síndrome retroviral aguda. A síndrome foi inicialmente descrita em 1985, por Cooper e colaboradores⁴⁸ como uma síndrome febril aguda em 11 de 12 homossexuais masculinos que soroconverteram para anticorpos contra o HIV. Costuma manifestar-se de 1 a 6 semanas após a exposição ao vírus, especialmente na terceira semana. Os sintomas mais freqüentes são febre, sudorese, mal estar, mialgias, anorexia, náuseas, diarréia e faringite não-exsudativa. Outros sintomas relatados são cefaléia, fotofobia, meningismo e exantema maculopapular.^{41,49,87,143,163} Sintomas neurológicos ocorrem em uma minoria e podem incluir meningite asséptica, encefalite, neuropatia periférica e uma polineuropatia aguda ascendente (síndrome de Guillain-Barré).^{30,56,61,83} Úlceras aftosas orais ou esofágicas podem ocorrer em alguns casos.^{15,69,155,156,162}

Após a infecção primária, o paciente infectado pode permanecer assintomático por vários anos. Também pode apresentar sintomas pouco específicos como linfadenopatia generalizada persistente, fadiga, febre baixa, sudorese noturna, diarréia intermitente e perda de peso.^{2,33,132} Outras formas de apresentação se devem a processos imunologicamente mediados, resultantes da resposta do hospedeiro à infecção viral crônica (linfadenopatia, trombocitopenia, polineuropatias, polirradiculopatias, miopatias e complexo AIDS-demência).^{68,112,116,141,142} Hoje se sabe que durante este período de latência clínica o vírus mantém uma replicação

contínua.^{43,88,191} Pode haver uma variação considerável no tempo de progressão da doença, com alguns indivíduos progredindo em menos de 5 anos,¹⁵⁰ enquanto outros, chamados de progressores lentos (long-term non-progressors), podem permanecer assintomáticos e sem alterações imunológicas por muitos anos.^{28,170} Após um período variável de tempo, a maioria dos pacientes começará a apresentar sinais e sintomas clínicos de imunodeficiência. As manifestações clínicas são as mais variadas, sendo a maioria delas relacionadas às infecções oportunistas que acometem o paciente. As neoplasias são outro grupo de doenças freqüente nos pacientes com SIDA.³³

2. Alterações gastrintestinais na infecção pelo HIV

Os sintomas gastrintestinais são freqüentes nos pacientes infectados pelo HIV, contribuindo de maneira significativa para a morbidade e mortalidade da doença. Os sintomas esofágicos costumam estar presentes, em algum momento da evolução, em cerca de 30 a 40% dos pacientes. É considerada a segunda queixa gastrintestinal mais freqüente neste grupo, sendo superada apenas pelos sintomas de diarreia.^{47,71} Os diferentes tipos de esofagite, em especial a esofagite viral, costumam acometer pacientes em estado de imunodeficiência avançada. Em geral, a contagem de linfócitos CD4+ destes costuma ser menor que 100 células por mililitro. No período anterior ao surgimento da terapia anti-retroviral de alta potência

(HAART) estes casos estavam associados a um prognóstico reservado, com uma sobrevida média de cerca de 5 meses.⁴⁷

O advento da terapia HAART tem sido associado a uma diminuição na ocorrência de doenças oportunistas e aumento da sobrevida nos pacientes infectados com o HIV.⁹⁸ Recentemente alguns trabalhos têm demonstrado semelhante diminuição na ocorrência de infecções oportunistas acometendo o trato gastrintestinal, inclusive do acometimento esofágico.¹³⁴ O uso de um inibidor da protease, como parte do esquema anti-retroviral, resultou numa menor ocorrência de recidivas e uma maior sobrevida, em pacientes HIV-positivos com doença esofágica.¹⁸

Os sintomas mais comuns, quando existe o acometimento esofágico, são disfagia (dificuldade na deglutição) e odinofagia (dor à deglutição) que costumam estar presentes em 59 a 79% dos casos de esofagite infecciosa e em cerca de 95% nos casos em que são evidenciadas úlceras esofágicas.⁹ Náuseas e vômitos são sintomas comumente associados, especialmente na doença causada pelo CMV (42%), cuja infecção não está habitualmente confinada ao esôfago.^{4,67,131,159,176} Dor abdominal pode estar presente em 2 a 19% dos pacientes com infecção esofágica documentada. Costuma apresentar localização epigástrica e pode representar dor referida do acometimento do esôfago distal ou envolvimento concomitante de outras vísceras intra-abdominais.⁹ Perda de peso é relatada em 22 a 35% dos pacientes, dependendo da etiologia envolvida, podendo estar associada à aversão à ingestão de alimentos (sitofobia) ou pela síndrome de emaciação que pode acometer pacientes com doença avançada.⁹ A febre pode ser um

sintoma presente e pode estar associada à doença de base (ex: citomegalovirose, tuberculose) ou por uma complicação secundária (ex: abscesso mediastinal, pneumonia bacteriana). A febre pode estar presente em pacientes com esofagite idiopática associada ao HIV, sendo mais comum durante o quadro de infecção aguda pelo HIV (soroconversão) que na doença estabelecida (SIDA).⁹ Outros sintomas envolvidos são dor torácica retroesternal,¹⁵⁸ diarreia,⁹ hemorragia digestiva,^{29,64} tosse e aspiração (fístula bronco-esofágica).⁵

Lesões orais (úlceras e monilíase) costumam estar presentes em 27 a 37% dos pacientes com monilíase esofágica, esofagite herpética e esofagite idiopática, mas não costuma ser reportada na esofagite pelo CMV.⁹ A candidíase oral costuma estar presente em cerca de 75% dos pacientes com monilíase esofágica. Estudos prospectivos têm demonstrado que 71 a 100% dos pacientes com SIDA, com queixas de disfagia e monilíase oral, apresentam evidência endoscópica de monilíase esofágica.^{21,153,181} Entretanto, a presença de monilíase oral não impede a existência de infecção esofágica por outros agentes, nem a sua ausência exclui a existência de monilíase esofágica. A última pode ocorrer na ausência de acometimento oral em cerca de 15% dos casos.¹⁶⁰ Lesões herpéticas orofaríngeas foram relatadas em apenas 15% dos pacientes com esofagite herpética. Erupção cutânea, dor de garganta e discretas lesões orais são freqüentemente encontradas em pacientes com esofagite relacionada ao HIV.⁹

Alguns destes sintomas são relacionados com as medicações usadas pelos pacientes. Muitos porém são decorrentes de alterações esofagianas específicas. Estes sintomas não só indicam lesões patológicas subjacentes, como também podem levar a morbidade adicional, através da dificuldade na ingestão de alimentos, agravando ainda mais o estado nutricional.¹⁴⁴

Alguns pacientes podem ainda ser assintomáticos, especialmente quando existe acometimento esofágico por *Candida*. Estudos demonstram que em cerca de 23% destes pacientes, este foi um achado eventual.^{139,153,181} Apesar de algumas peculiaridades de cada agente etiológico, a sintomatologia do acometimento esofágico não costuma ser útil na identificação de sua etiologia.¹⁴⁴

3. Etiologia das lesões esofágicas

As etiologias mais freqüentes nas lesões esofágicas são de natureza infecciosa ou neoplásica. As causas infecciosas são as mais importantes, sendo a *Candida albicans*, um fungo constituinte da flora normal da cavidade oral, o agente mais comum. É responsabilizada, em diferentes estudos, por cerca de 42 a 79% dos casos.^{22,194} Sua aparência característica e freqüência têm feito com que muitos autores recomendem o tratamento antifúngico empírico como abordagem inicial,¹⁴⁴ especialmente em pacientes com sintomas leves a moderados. Outras espécies de *Candida*, como *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* e *C. krusei*, são ocasionalmente

patogênicas. Outros fungos, como o *Histoplasma capsulatum*,^{7,64} *Aspergillus*,^{9,19} *Criptococcus*,^{114,190} *Pneumocystis carinii*,⁸¹ *Saccharomyces cerevisiae*¹⁰⁸ e *Penicillium chrysogenum*⁸⁹ são muito mais raros. Os agentes virais constituem o segundo grupo mais importante como causa de esofagite infecciosa. O citomegalovírus (CMV) é o agente envolvido em cerca de 33% dos casos de pacientes com sintomas esofágicos.²² No subgrupo de pacientes em que há evidência endoscópica de úlcera esofágica, o agente é identificado em cerca de 45% dos casos.²⁰⁰ Vários estudos demonstraram que o vírus Herpes simplex (HSV), tipo 1 ou 2, pode estar presente em 2,6 a 16% dos pacientes.^{73,140,189} Existem vários relatos de casos de acometimento esofágico pelo HPV.^{24,44,66,90,96,97,123,192,206,210} O HIV já foi identificado em úlceras esofágicas por diferentes métodos. Entretanto o seu papel como agente etiológico das mesmas permanece indeterminado.^{95,109,174,199} Outros vírus implicados em descrições isoladas são o vírus Epstein-Barr (EBV),^{105,183} o herpesvírus humano 6 (HHV-6)⁵⁰ e o papovavírus¹⁶⁷. A esofagite pelo vírus da varicela zoster (VZV) é rara e ocorre somente em pacientes muito doentes. Não tem sido relatado como causa de esofagite em pacientes HIV-positivos.^{27,75,164,171} Outros agentes infecciosos raramente descritos são: *Mycobacterium tuberculosis* (BK),^{5,77} complexo *Mycobacterium avium* (MAC),¹⁷³ *Nocardia*,^{104,178} *Cryptosporidium*,^{58,101} *Bartonella henselae*,³⁴ *Treponema pallidum*,^{92,177} *Leishmania donovani*,^{79,188} e *Actinomyces*.¹⁵²

O envolvimento neoplásico do esôfago é descrito mais raramente. Em pacientes com SIDA, o sarcoma de Kaposi é a neoplasia mais freqüente,

sendo observado em cerca de 16% dos pacientes com sintomas esofágicos.^{47,53,161,174} Usualmente é assintomático,¹⁴ mas pode ser sintomático quando ocorre próximo a um esfíncter,⁴⁷ quando obstrui o lúmen²² ou quando ulcera.^{14,174} Costuma ocorrer em associação com lesões cutâneas, entretanto pode haver doença na ausência das mesmas.¹⁴ O envolvimento por linfomas é ainda mais raro, costumando apresentar uma evolução bastante agressiva.^{17,39,72,85} Em pacientes infectados pelo HIV é incomum a descrição de outras lesões neoplásicas em esôfago.⁵³

O uso de alguns medicamentos é descrito como causa de lesões esofágicas e deve ser sempre considerado no diagnóstico diferencial. Em 1991, Kikendall¹⁰² estimou a descrição, na literatura médica, de lesão esofágica associada ao uso de cerca de 70 medicações distintas. A esofagite medicamentosa pela zidovudina (AZT)⁵⁹ e zalcitabina (DDC)⁹⁴ ganham maior importância, por serem medicações habitualmente utilizadas em pacientes infectados pelo HIV. Outras drogas descritas são a doxiciclina,^{93,137,185} preparados contendo potássio,^{12,125,149,165}, sulfato ferroso¹, tetraciclina,¹⁰² quinidina,^{20,102} antiinflamatórios não-hormonais,¹⁰² mesalazina,¹²⁴ ácido mefenâmico,¹⁰⁰ metronidazol,¹²⁸ ácido valpróico,²⁰⁹ rifampicina,¹⁷⁵ etidronato¹²⁶ e alendronato.^{45,62}

O envolvimento pela doença do refluxo gastrointestinal (DRGE), alteração esofagiana comum na população geral, parece ser pouco freqüente neste grupo de pacientes.⁴⁷ Em um estudo a DRGE foi responsabilizada pelos sintomas em cerca de 4% dos casos.¹⁹⁹ Esta menor incidência pode ser resultante de insuficiência secretora gástrica e

hipocloridria secundária, associadas a este grupo de pacientes.¹¹⁵ Este achado não foi confirmado por outros estudos.^{16,120,169} Outras causas não infecciosas descritas na literatura são a retocolite ulcerativa,⁶ doença de Behcet,¹⁰⁷ granulomatose linfomatóide¹²¹ e lesão por radiação.^{117,157}

Em cerca de 40% das úlceras não é identificado o agente etiológico, sendo as mesmas denominadas úlceras esofágicas idiopáticas (UEI) ou aftosas.^{22,110,111,199,200} Este termo é utilizado para descrever as úlceras sem qualquer causa identificável, apesar de minucioso exame histopatológico.¹⁹⁶ As mesmas costumam ser tratadas com medicações antiinflamatórias, especialmente os corticosteróides^{8,196} e a talidomida.¹⁴⁸ Os seguintes critérios devem ser preenchidos para definir o diagnóstico de UEI: 1) A presença de uma úlcera identificada em exame endoscópico; 2) O exame histológico deve demonstrar necrose e inflamação consistente com ulceração; 3) Ausência de evidências histopatológicas de doenças virais ou de outros agentes etiológicos, nas colorações de rotina e especiais; 4) hibridização in situ negativa para o DNA de CMV e HSV; 5) Ausência de evidências clínicas e endoscópicas de refluxo esofágico ou esofagite medicamentosa.¹⁹⁹

Múltiplos processos patológicos simultâneos têm sido documentados em pacientes infectados com o HIV, com sintomas esofágicos. Estudos endoscópicos prospectivos de pacientes sintomáticos têm identificado mais de um agente em potencial em até 50% dos pacientes. Na maioria dos pacientes a *Candida* é um dos agentes da co-infecção.^{22,47} Nestes casos,

estudos têm demonstrado a coexistência de outro processo patológico em até 25% dos pacientes sintomáticos.^{201,203}

Até 20% dos pacientes HIV-positivos, com sintomas esofágicos, não apresentam anormalidade identificável, mesmo após exames endoscópicos, com biópsia, escovado e cultura.^{22,47} Estes casos podem estar relacionados a distúrbios de motilidade ou doença extra-esofágica¹¹⁴.

4. Diagnóstico das lesões esofágicas

A maioria dos especialistas recomenda o **tratamento empírico** com antifúngicos sistêmicos, por 7 a 10 dias, como a abordagem inicial mais adequada em pacientes HIV-positivos com sintomatologia esofágica. Esta abordagem mostrou uma boa relação custo-benefício.²⁰⁵ Um estudo prospectivo comparando o uso de fluconazol empírico com o exame endoscópico mostrou uma vantagem no tratamento empírico, demonstrando a segurança e efetividade desta abordagem.²⁰² Algumas condições têm sido utilizadas como critério para a indicação de uma investigação endoscópica mais imediata. O uso prévio de profilaxia com antifúngicos sistêmicos, sintomatologia intensa, com odinofagia que impede a alimentação e hospitalização são alguns destes critérios.^{144, 22} O uso empírico de antivirais (aciclovir e ganciclovir) não se mostrou seguro ou efetivo e deve ser evitado. O tratamento empírico com bloqueadores H2 ou inibidores de bomba de

prótons é justificado em pacientes com sintomas clássicos de refluxo (DRGE).²⁰²

A investigação inicial deve incluir uma **anamnese** cuidadosa do histórico de infecções oportunistas, uso de medicamentos, presença de sintomas sistêmicos, quantificação de linfócitos CD4+, assim como presença de lesões cutâneas ou orais. O **exame físico** deve incluir um exame da retina, inspeção de pele e da cavidade oral ¹⁴⁴. O achado de monilíase oral não é mais considerado um marcador sensível de envolvimento esofágico,¹⁸¹ especialmente em pacientes em uso de terapia antifúngica tópica. Em vários estudos a determinação do valor preditivo positivo (VPP) de tal achado variou entre 71 e 100% e um valor preditivo negativo (VPN) de 82%.^{157,194,201} Somente 11% dos pacientes com úlceras esofágicas apresentam úlceras orofaríngeas, exceto na esofagite herpética (VPP=78% e VPN=55%).^{157,201}

Os exames complementares desempenham um importante papel na abordagem desta situação clínica. A **esofagografia** com bário costuma apresentar resultados inespecíficos e seu uso está indicado apenas em situações especiais, tais como suspeita de uma fístula ou para uma melhor definição anatômica em quadro de estenose ou lesão no esôfago.¹⁴⁴ O esofagograma com duplo contraste de bário apresenta uma sensibilidade de apenas 25% no diagnóstico das esofagites.⁴⁶ Além disto, muitas lesões são associadas a mais de uma causa, com uma distinção precária ao estudo radiológico.¹⁴⁴

Entretanto alguns aspectos radiológicos são característicos de certos processos infecciosos. O achado radiológico mais comum na esofagite por

Candida é a visualização de múltiplas placas ou uma irregularidade difusa de mucosa, resultando numa aparência “peluda”, que pode mimetizar ulceração. A esofagite herpética é usualmente visualizada como múltiplas pequenas ulcerações.¹¹⁸ O esofagograma não é capaz de diferenciar entre úlceras causadas pelo CMV e idiopáticas, visto que ambas podem resultar em lesões únicas ou múltiplas, bem circunscritas e de profundidade variável.^{57,198,199}

O **escovado esofágico**, isoladamente, tem diagnosticado com sucesso casos de monilíase esofágica e esofagite viral em alguns estudos.^{22, 25,160} Em um estudo, a sensibilidade e especificidade para *Candida* foram de cerca de 90%, mas o rendimento em infecções virais foi bem menor (sensibilidade de 74%).²² Entretanto o mesmo não é capaz de delinear a extensão da doença, localização ou relação com sintomas.¹⁴⁴ Durante o procedimento endoscópico é realizado principalmente com o objetivo de obter material para o exame micológico direto e culturas.²² Exame de amostras de escovados, obtidos por exame endoscópico, com hidróxido de potássio, coloração de ácido periódico de Schiff ou exame citológico é considerado o melhor método para o diagnóstico de esofagite por *Candida*.^{22,47, 57,153,160}

A **endoscopia digestiva alta** é o instrumento de maior valor na avaliação de queixas esofágicas em pacientes com SIDA. Permite a visualização direta da mucosa esofágica, além de permitir a coleta de material para investigação laboratorial. Anteriormente, se valorizava muito a característica endoscópica das lesões, como forma de distinção entre os

possíveis agentes etiológicos. Posteriormente foi comprovado que não existem padrões típicos de cada agente etiológico.^{193,198} Nos casos de monilíase esofágica, que costuma apresentar uma aparência endoscópica característica, permite o diagnóstico imediato na maioria dos casos. As lesões esofágicas ulceradas têm amplo diagnóstico diferencial e necessitam de exames complementares, com realização de múltiplas biópsias, com envio para exame histopatológico e outros métodos complementares. É indicada a realização de biópsias na margem e no fundo da lesão ulcerada, para assegurar a amostragem do tecido epidermóide e da submucosa.¹⁴⁴ Os escovados citológicos devem ser feitos em áreas anormais, podendo facilitar o diagnóstico de *Candida*, doenças neoplásicas e inflamatórias.⁷⁰ O número requerido de biópsias de uma úlcera esofágica não é bem estabelecido, mas até 10 amostras são necessárias para excluir doença viral, especialmente pelo CMV.^{57,194,198,199,200} Na ausência de lesões macroscópicas no exame endoscópico, raramente a realização de biópsias rende achados significativos ao exame histológico e desta forma pode ser omitido.²³

A monilíase esofágica classicamente resulta em múltiplas placas amarelo-esbranquiçadas, com aparência de “requeijão”, que podem ser isoladas, confluentes ou revestir todo o esôfago, podendo obstruir o seu lúmen.^{57,203,205} Este aspecto clássico é capaz de predizer a existência de infecção por *Candida* em pelo menos 90% dos casos, embora ocasionalmente as esofagites virais possam causar aparência similar.²² Quando o envolvimento esofágico é muito importante pode obscurecer

outras lesões subjacentes, como úlceras pelo CMV. A monilíase esofágica raramente causa úlceras.⁵⁷

A manifestação endoscópica considerada mais comum da esofagite pelo CMV é a presença de uma ou mais úlceras, grandes, bem circunscritas, circulares, rasas ou profundas, usualmente no esôfago distal. Pode apresentar-se como uma esofagite difusa e mais raramente como úlceras gigantes (>2cm).^{57,200} Um estudo prospectivo mostrou que as lesões são mais comuns em esôfago medial (57%) e distal (32%). As úlceras eram múltiplas em 58% dos pacientes, com 9% apresentando mais de 10 úlceras. As lesões variavam de tamanho, com 43% dos pacientes apresentando lesões menores de 1 cm e 18% maiores de 3 cm. Um padrão de esofagite ulcerativa superficial, lembrando o comprometimento pelo HSV, foi encontrado em 6% dos casos.¹⁹⁸ Raramente pode se apresentar como massa ulcerada, podendo ser confundido com neoplasias.^{113,198}

A aparência endoscópica do acometimento pelo HSV é de uma esofagite erosiva difusa ou com presença de múltiplas pequenas lesões ulceradas, superficiais e discretas, que ocasionalmente podem ser elevadas, em forma de cone, com centro ulcerado (“úlceras em vulcão”).⁵⁷ Ocasionalmente, as erosões podem se tornar confluentes, formando uma grande úlcera. A presença de exsudato esbranquiçado recobrimdo úlceras rasas pode mimetizar a infecção por *Candida*.¹³⁶ A presença de pequenas vesículas é vista comumente em pacientes imunocompetentes, mas é pouco usual em pacientes infectados pelo HIV.²⁰⁰

O acometimento esofágico pelo HPV costuma ser evidenciado nos terços médio e distal. As lesões costumam ser papilomatosas, mas há descrição de apresentação com lesões maculares eritematosas, placas esbranquiçadas, lesões nodulares ou tumorais e até ulcerações.^{90,96,167,206}

As úlceras esofágicas idiopáticas costumam se apresentar como uma ou mais lesões, bem circunscritas, de profundidade variável. Como na esofagite pelo CMV, a mucosa entre as lesões tem aparência normal.^{57,110,199,200} A maioria costuma acometer esôfago médio e distal.¹⁹⁷ As úlceras solitárias ocorrem em cerca de metade dos pacientes e as úlceras gigantes (>2cm) em cerca de um terço. A profundidade das lesões é descrita como rasa em 31%, intermediária em 22% e profunda em 7%.^{57, 179, 197}

O método padrão para o diagnóstico etiológico das lesões esofágicas é o **exame histopatológico**.¹⁹⁴ Contudo, este método pode apresentar baixa sensibilidade, pois as células com inclusões podem ser pouco numerosas e difíceis de encontrar. O diagnóstico pode depender do número de amostras colhidas, assim como da experiência e diligência do patologista.^{76,204} As amostras devem ser examinadas por coloração de hematoxilina-eosina, prata e coloração para bacilos álcool-ácido resistentes.²³

O diagnóstico histopatológico da esofagite pelo CMV é baseado na identificação de efeito citopático viral (inclusões intranucleares) em biópsias de mucosa, coradas pela hematoxilina-eosina (HE). O efeito citopático é encontrado em células endoteliais, ganglionares e outras células mesenquimais, localizadas no tecido de granulação da base da úlcera.⁶⁵ As células infectadas pelo CMV são reconhecidas pelo seu aumento

(citomegalia) e também por típica inclusão anfófila rodeada por um halo (Cowdry tipo A) ou uma inclusão nuclear indistinta borrada. Apresentam citoplasma abundante, basofílico e granular, podendo-se encontrar inclusões citoplasmáticas. A extensão da inflamação e lesão tissular são usualmente proporcionais ao número de inclusões.⁸⁶ A coleta de uma amostra representativa da base da úlcera é fundamental para o diagnóstico do CMV, visto que este não infecta células epiteliais.¹³⁶ As inclusões podem ser escassas e facilmente negligenciadas. Ocasionalmente podem estar ausentes em casos com infecção demonstrada por imunohistoquímica ou hibridização in situ. Por isso alguns autores advogam o uso destes métodos na rotina.^{182,198}

O efeito citopático do HSV (inclusões intranucleares Cowdry A) é identificado com maior clareza em epitélio escamoso viável, colhido da borda das lesões.⁸⁰ É reconhecido como agregados de células uni ou multinucleadas com inclusões, que são somente nucleares e consiste de núcleos borrados margeados pela cromatina. Núcleo convoluto e emoldurado adjacente a epitélio inflamado constitui um sinal importante.¹³⁶

O aspecto histológico das UEI é de um infiltrado linfocítico subepitelial, com inflamação aguda na superfície e inflamação crônica no tecido subjacente.¹⁶⁶ Eosinófilos são muitas vezes proeminentes.¹¹⁹

As **culturas** para o CMV são lentas e pouco confiáveis, com freqüentes resultados falso-negativo e falso-positivo.^{42,193} As culturas para o HSV são mais sensíveis que os exames microscópicos.¹³⁰

Estudos mostraram que a adição da **imunohistoquímica** pode aumentar a sensibilidade deste método,^{182,208} enquanto outros apresentaram conclusão contrária.¹³⁵ Alguns autores advogam o seu uso rotineiro,^{182,198} enquanto outros reservam o método para casos duvidosos, quando se encontram inclusões atípicas ao exame de rotina.^{42,168}

As **técnicas moleculares** têm levado a uma modificação revolucionária da pesquisa biomédica nos últimos 20 anos. Sua premissa básica é que cada microorganismo possui seqüências genômicas, em seu DNA ou RNA, que são exclusivas deste organismo. Seqüências conhecidas, complementares a estas, podem ser utilizadas na sua detecção, possibilitando assim a descoberta do microorganismo em estudo.

O DNA é composto por duas fitas de ácidos nucléicos, ligadas por pontes de hidrogênio. Estas pontes podem ser quebradas pelo calor, hidróxido de sódio ou alterações extremas de pH, resultando em duas fitas simples de DNA. Quando o insulto é removido as fitas podem se religar. Se as duas fitas são de diferentes origens o processo é conhecido como **hibridização**. Como cada ligação de nucleotídeos ocorre somente com uma base complementar específica, a hibridização com uma seqüência teste implica num alto grau de homologia (>90%). Assim, segmentos de fitas simples de DNA, com uma seqüência de nucleotídeos específica, podem ser utilizados como sondas para identificar seqüências genéticas de interesse. Uma vez ocorra a hibridização, o DNA ligado pode ser isolado, baseando-se em seu peso molecular, utilizando-se um gel composto de agarose ou poliacrilamida. O gel pode então ser revelado em uma solução com

marcador radioativo ou fluorescente, permitindo a visualização do tamanho dos fragmentos de DNA. Se a hibridização entre a sonda e seqüência genômica de interesse tiver ocorrido, o marcador evidenciará um sinal positivo, confirmando a presença do microorganismo presente na amostra.¹⁴⁶

Existem muitos métodos para detectar uma seqüência genética de um microorganismo. Quando o DNA alvo está presente em quantidades suficientes, a hibridização pode ser feita diretamente, sem amplificação (**hibridização *in situ***). Quando a seqüência alvo está presente em pequena quantidade é necessária uma amplificação prévia à hibridização. A **reação em cadeia da polimerase (PCR)** é o método mais empregado na amplificação do DNA, tendo sido o método mais analisado na detecção de agentes infecciosos no trato gastrintestinal. Na PCR o processo de hibridização e replicação é repetido muitas vezes em um termociclador, o que determina um acúmulo exponencial (2^n) das seqüências genômicas alvo. A PCR é iniciada aquecendo-se o DNA até que este se desagregue (desnaturação), liberando os dois filamentos isolados que se complementam. Em seguida ocorre a ligação do par de oligonucleotídeos (*primers*), complementares às fitas do DNA analisado, em pontos específicos do mesmo (ligação ou anelamento) e, em seguida, uma DNA polimerase DNA-dependente, termo-estável, liga-se ao ácido nucléico alvo. A polimerase replica o DNA, produzindo um fragmento de DNA dupla hélice que contém a mesma seqüência de ácidos nucléicos do DNA alvo

(extensão). Ocorre amplificação repetida da seqüência do DNA-alvo durante vários ciclos de aquecimento e resfriamento.¹⁸⁰

Tem um grande potencial, pois uma pequena quantidade do DNA pode ser amplificada, possibilitando a sua detecção, sem perda da especificidade. Teoricamente capaz de detectar uma única cópia de DNA, tem sua sensibilidade limitada pela eficiência com a qual a seqüência-alvo é isolada e purificada (extração). Um aperfeiçoamento na técnica de extração de ácidos nucléicos freqüentemente melhora os resultados na detecção de uma determinada seqüência genômica. Tais refinamentos em geral estão voltados à remoção de inibidores da reação, presentes em diferentes materiais orgânicos. Uma das maiores limitações da PCR é o potencial de obtenção de resultados falso-positivos, causado pela contaminação por DNA de outras fontes. A eficiência da PCR faz com que mesmo pequenas quantidades de DNA externo possam contaminar o exame. Outra limitação é a dificuldade em estabelecer uma relação causa-efeito entre o organismo infectado e o processo patológico de base (dificuldade em diferenciar infecção produtiva, latência e colonização).¹⁸⁰ O papel destes métodos na prática clínica ainda está por ser demonstrado.¹⁸²