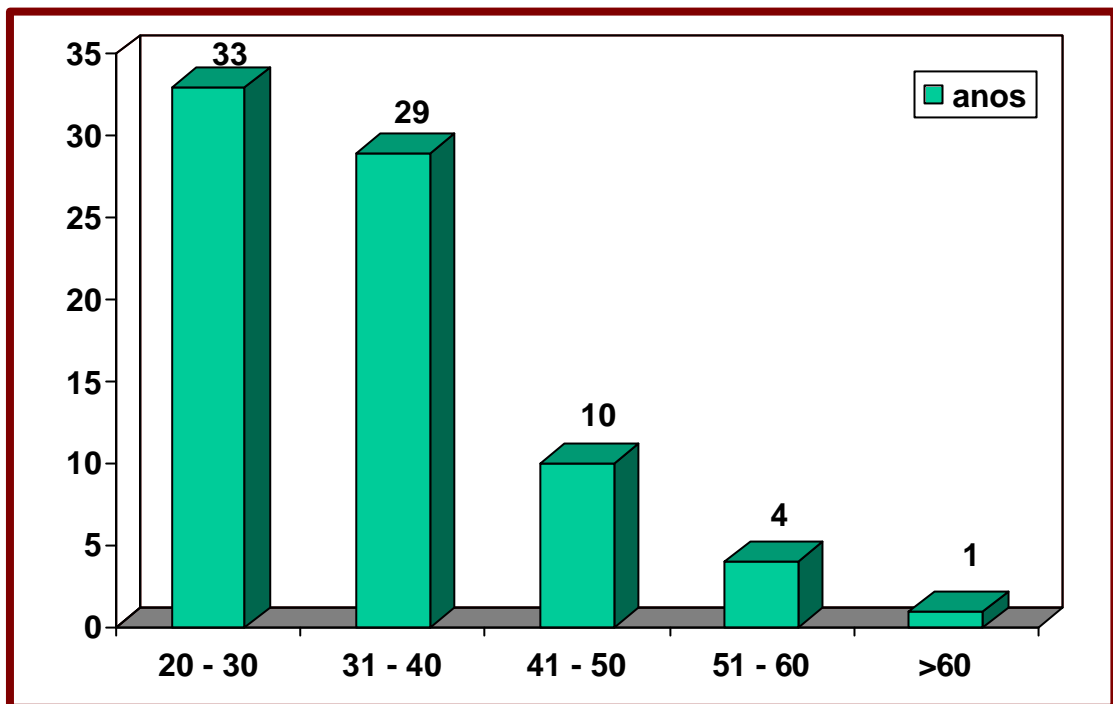


## **IV. Resultados**

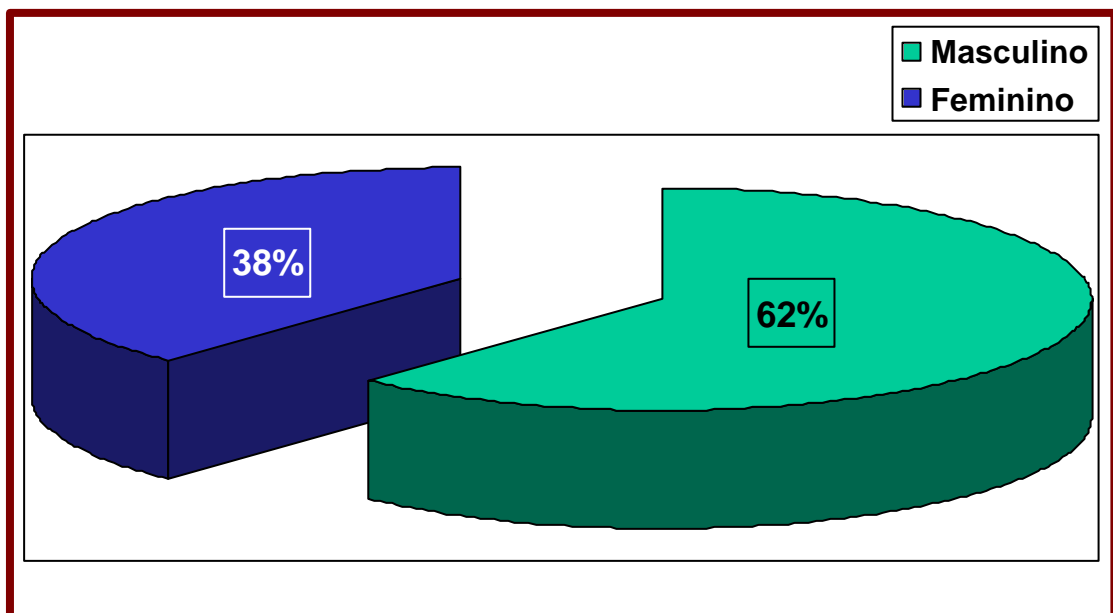
## 1. Resultados Globais

No período de outubro de 1996 a outubro de 1997, foram incluídos em nosso estudo 77 pacientes HIV-positivos em seguimento na Unidade Especial de Tratamento de Doenças Infecciosas (UETDI) do HC-FMRP-USP. Também foram estudados 2 pacientes encaminhados pelas unidades básicas de saúde (UBS). Durante a avaliação de suas condições mórbidas, estes foram submetidos à endoscopia digestiva alta (89 exames) e durante estes exames foram colhidas 96 biópsias de esôfago, com o objetivo de realização do estudo pela PCR. Os pacientes tinham idades que variavam entre 20 e 65 anos, com média de 33,94 anos e mediana de 31 anos **[Gráfico 1]**. Não dispomos da idade de dois pacientes. Quanto à distribuição de gênero, percebemos que 49 eram do sexo masculino (62%) e 30 do feminino (38%) **[Gráfico 2]**.

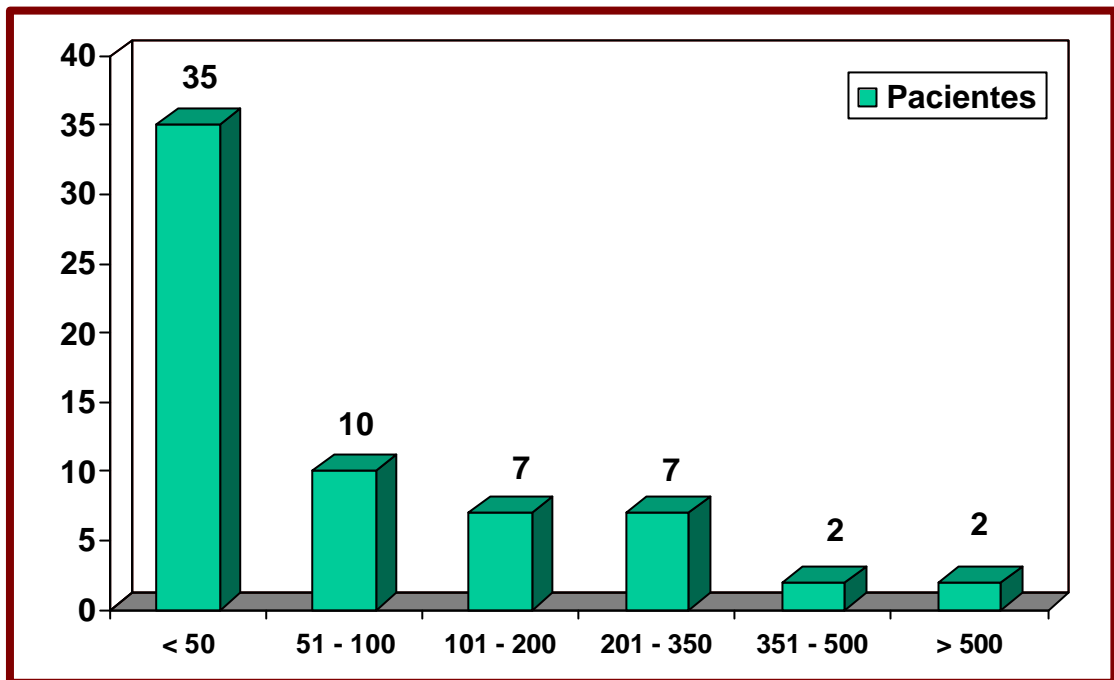
A contagem de linfócitos CD4+ destes pacientes variava entre 1 e 795,2 cél/mL, com média de 103,59 e mediana de 35 células. Não foi possível obter registro de contagem linfocitária de 16 pacientes. Estratifcando os 63 pacientes com informações disponíveis, por faixas de contagem linfocitária **[Gráfico 3]**, vemos que 35 pacientes (55,6%) apresentavam contagens inferiores a 50 células; 10 pacientes (15,9%) apresentavam entre 51 e 100 células; 7 pacientes (11,1%) entre 101 e 200 células; 7 pacientes (11,1%) entre 201 e 350 células; 2 pacientes (3,2%) entre 351 e 500 células e 2 pacientes (3,2%) acima de 500 células. Nos pacientes que tinham mais de um registro da contagem linfocitária no



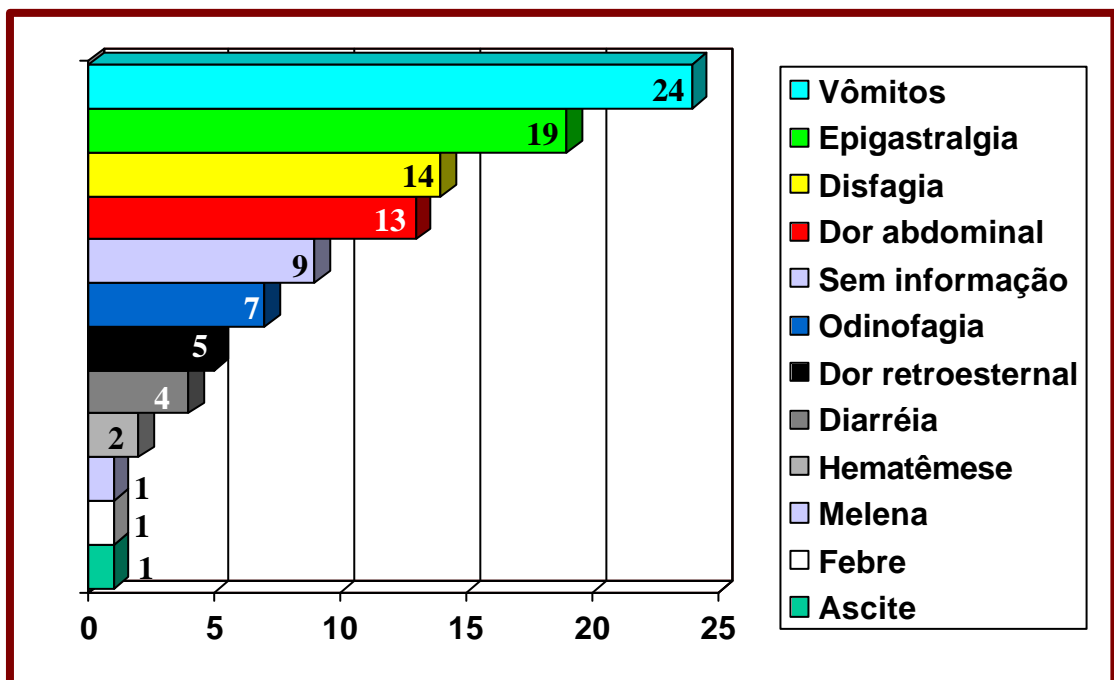
**Gráfico 1:** Distribuição dos 79 pacientes infectados pelo HIV de acordo com a faixa etária. Em 2 pacientes a informação da idade não estava disponível. As barras verticais representam o número absoluto de pacientes em cada intervalo (n=77).



**Gráfico 2:** Distribuição dos 79 pacientes infectados pelo HIV de acordo com o gênero. Cada fatia representa a porcentagem de indivíduos em cada grupo (n=79).



**Gráfico 3:** Distribuição dos 79 pacientes infectados pelo HIV de acordo com faixas de contagem de linfócitos T CD4+. As barras verticais representam o número absoluto de pacientes em cada intervalo. Em 16 pacientes esta informação não estava disponível (n=63).



**Gráfico 4:** Frequência de sinais e sintomas que indicaram o exame endoscópico em 79 pacientes infectados pelo HIV. As barras horizontais representam o número absoluto de pacientes que apresentaram a referida manifestação clínica. **Vinte** pacientes apresentaram mais de uma manifestação (n= 100).

prontuário foi considerado o exame mais próximo da realização da endoscopia.

A quantificação de carga viral estava disponível no prontuário de apenas 27 pacientes (34,2%). Os valores encontrados variavam entre 760 e 4500000 cópias/mL, com uma média de 450143 e mediana de 93000 cópias/mL. Nos pacientes que tinham mais de um registro da quantificação da carga viral no prontuário, foi considerado o exame mais próximo da realização da endoscopia. Durante o período deste estudo este exame ainda não estava plenamente disponível aos nossos pacientes.

## **2. Dados Clínicos**

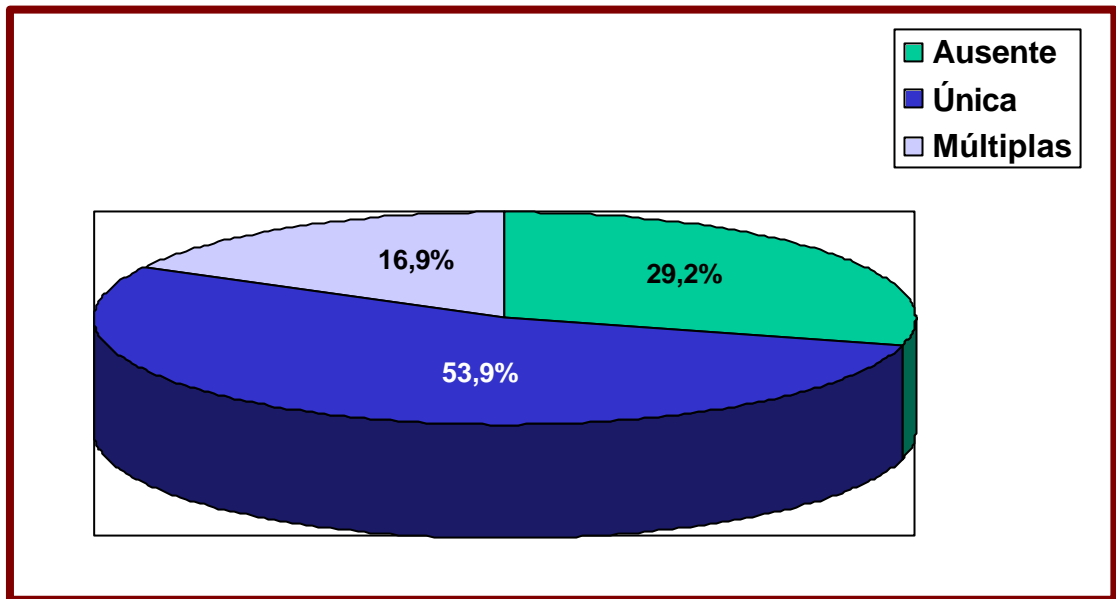
Os sintomas que motivaram a solicitação do exame endoscópico foram vômitos em 24 (34,3%), epigastria em 19 (27,1%), disfagia em 14 (20%), dor abdominal em 13 (18,6%), odinofagia em 7 pacientes (10%), dor retroesternal em 5 (7,1%), diarreia em 4 (5,7%), hematêmese em 2 (2,9%), melena em 1 (1,4%), ascite em 1 (1,4%) e febre em 1 (1,4%). Em 9 pacientes não foi possível identificar a queixa clínica que motivou a indicação do exame **[Gráfico 4]**. Em 19 pacientes foram evidenciadas 2 queixas clínicas e em 1 paciente 3 queixas concomitantes. Em 24 pacientes (34,3%) foram evidenciados sintomas sugestivos de envolvimento esofágico.

Na revisão das pastas foi possível a identificação de uma resposta favorável a um esquema terapêutico empregado em apenas 27 pacientes (34,2%). Três pacientes faleceram antes que fosse possível observar alguma resposta clínica. Os dados de 49 pacientes (62%) não permitiram estabelecer uma relação entre um esquema terapêutico e a evolução clínica.

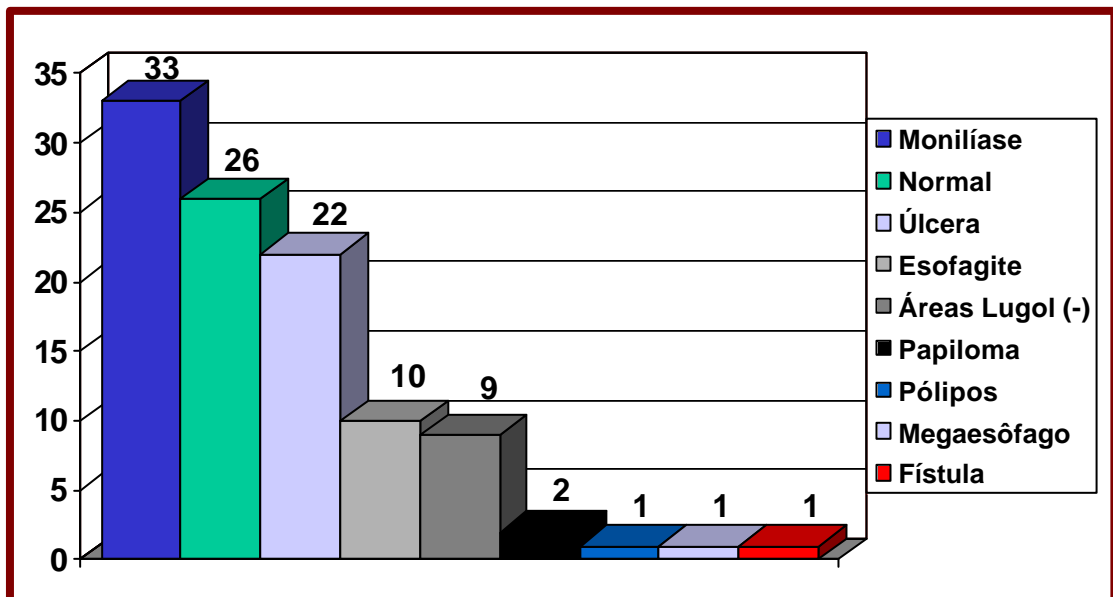
Dos 27 pacientes de que dispúnhamos de tal informação, 12 (40%) apresentaram melhora com o uso de antifúngicos sistêmicos, 5 (16,7%) com aciclovir, 4 (13,3%) com ganciclovir, 4 (13,3%) com anti-retrovirais, 1 (3,3%) com esquema de tuberculostáticos e 1 (3,3%) com antiparasitários. Cabe salientar que o levantamento de prontuários foi realizado antes que soubéssemos dos resultados da PCR. Alguns pacientes fizeram uso de várias medicações concomitantemente, sendo registrada apenas a considerada mais importante.

### **3. Endoscopia Digestiva Alta**

Foram realizados 89 exames endoscópicos nos 79 pacientes de nosso estudo, com 70 pacientes (88,6%) tendo sido submetidos a apenas um exame, 8 pacientes (10,1%) a 2 exames e apenas um (1,3%) a 3 exames. A endoscopia não demonstrou nenhuma alteração macroscópica em 26 exames (29,2%). Em 48 exames (53,9%) foi descrito apenas um tipo de lesão esofágica, enquanto em 15 (16,9%) evidenciou-se mais de um tipo de lesão esofágica concomitantemente **[Gráfico 5]**. Os achados



**Gráfico 5:** Quantidade de diferentes tipos de lesões esofágicas observadas em 89 exames endoscópicos de 79 pacientes HIV-positivos. Cada fatia representa a porcentagem de resultados em cada grupo. Nove pacientes foram submetidos a mais de um exame (n=89).



**Gráfico 6:** Achados esofágicos nos 89 exames endoscópicos realizados em 79 pacientes infectados pelo HIV. As barras verticais representam o número absoluto de pacientes que apresentaram a respectiva alteração. **Em 15 exames** foram evidenciadas mais de uma alteração esofágica (n= 105).

endoscópicos foram a monilíase esofágica em 33 exames (37,1%); úlcera em 22 (24,7%); esofagite em 10 (11,2%); áreas lugol-negativas em 9 (10,1%), papiloma em 2 (2,2%), megaesôfago, fístula e pólipos em 1 exame cada (1,1%) **[Gráfico 6]**. Com o intuito de possibilitar as correlações que realizaremos a partir deste momento, descreveremos apenas o achado endoscópico considerado mais importante. Estabelecemos como critério de maior importância, em ordem crescente a presença de monilíase esofágica, áreas lugol negativas, esofagite, papiloma e úlcera.

A monilíase esofágica foi considerada a principal alteração esofágica em 23 (25,8%), a úlcera esofágica em 22 exames (24,7%), a esofagite em 10 (11,2%), áreas lugol negativas em 6 (6,7%), megaesôfago em 1 (1,1%) e papiloma em 1 (1,1%). Em 10 exames (11,2%) a monilíase estava associada a outros achados. Foi detectada a sua associação com úlceras em 6 exames (60%), a áreas lugol-negativas em 2 (20%) e a esofagite em 2 (20%). As úlceras foram um achado isolado em 12 exames (54,5%), estando associadas a outros diagnósticos em outros 10 (45,5%). O achado mais comumente associado às úlceras foi a monilíase esofágica, que esteve associada em 6 exames (27,3%). Nos exames em que foi evidenciada esofagite, em 3 casos foi sugerida a existência de esofagite de refluxo (30%) e em outros 3 casos (30%) foi sugerida a etiologia viral. Nos 4 casos restantes não foi sugerida uma etiologia.

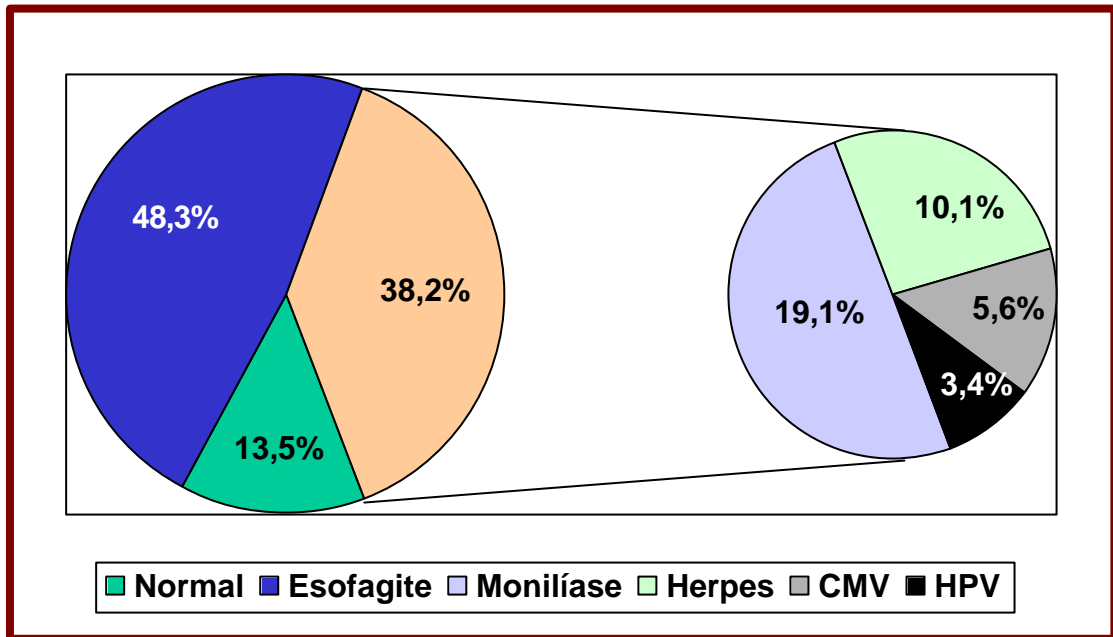


#### **4. Exame Histopatológico**

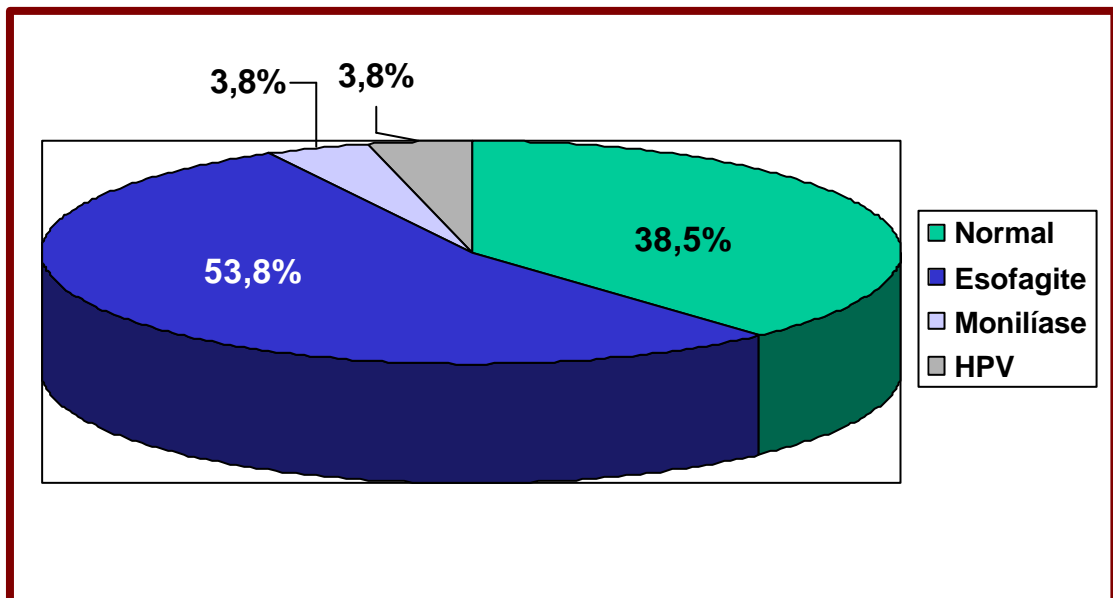
O exame histopatológico foi realizado em 89 amostras colhidas durante os exames endoscópicos. Em 12 amostras (13,5%) não foi detectada nenhuma anormalidade histológica. Em 43 amostras (48,3%) foram detectadas alterações histológicas inespecíficas. Em 34 amostras (38,2%) foi possível a identificação de um agente etiológico. Foram detectados achados patológicos compatíveis com *Candida* em 17 amostras (19,1%), com Herpes em 9 amostras (10,1%), com o CMV em 5 amostras (5,6%) com o HPV em 3 (3,4%) [Gráfico 7].

#### **Resultados do EAP de acordo com o tipo de lesão endoscópica**

Nos exames realizados em amostras provenientes de **mucosa normal** (26 amostras) os achados histológicos foram: esofagite em 14 (53,8%); normal em 10 (38,5%); compatível com *Candida* em 1 (3,8%) e com HPV em 1 (3,8%) [Gráfico 8]. Nos casos em que o principal achado foi a **monilíase esofágica** (23 amostras) o resultado foi inespecífico em 11 amostras (47,8%) e compatíveis com *Candida* em 12 (52,2%). Nos 6 casos em que o principal achado foi **área lugol negativa** o resultado foi inespecífico em 3 (50%), normal em 2 casos (33,3%) e compatível com *Candida* em 1 (16,7%). Nos 10 casos em que foi evidenciada **esofagite**, a histologia foi inespecífica em 6 (60%), sendo identificados achados compatíveis com o CMV em 2 (20%), o Herpes em 1 (10%) e a *Candida* em



**Gráfico 7:** Achados histopatológicos em 89 amostras de biópsias esofágicas, colhidas de 79 pacientes infectados pelo HIV. Cada fatia representa a porcentagem de amostras com o respectivo diagnóstico. A segunda torta representa a distribuição dos resultados no subgrupo com diagnóstico histopatológico específico. Nove pacientes foram submetidos a mais de uma biópsia (n=89).

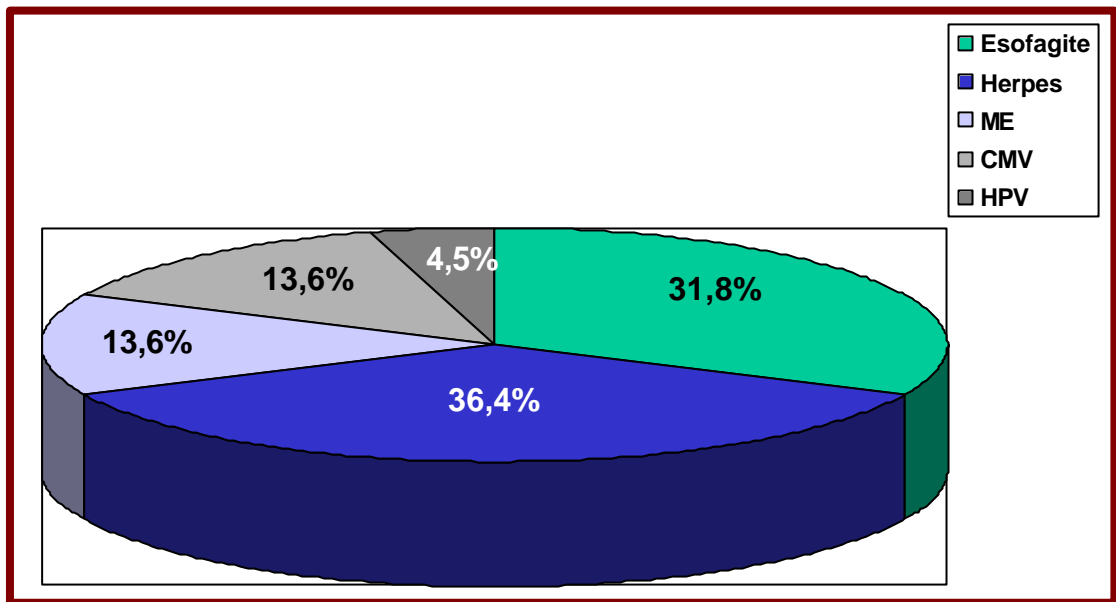


**Gráfico 8:** Achados histopatológicos em 26 biópsias, provenientes de 25 pacientes HIV-positivos, submetidos a 26 exames endoscópicos, em que foi evidenciada mucosa de aspecto normal. Cada fatia representa a porcentagem de amostras com o respectivo diagnóstico (n=26).

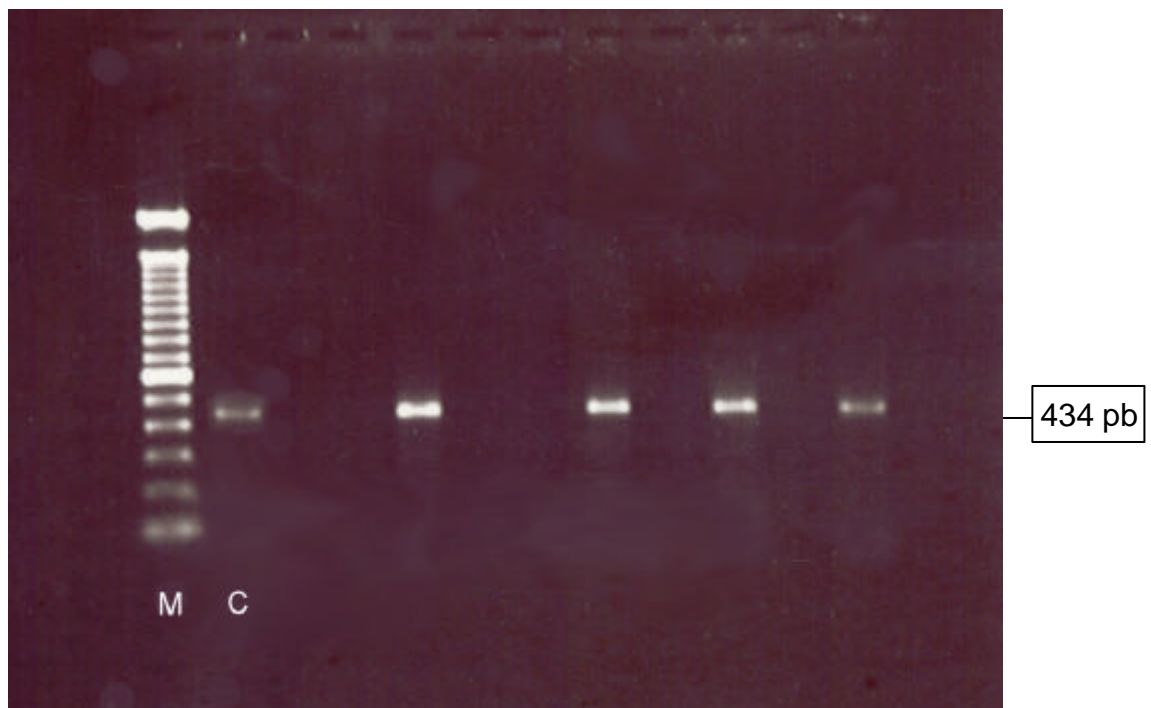
1 (10%). Nos 3 casos em que foi sugerida esofagite viral, foram detectadas alterações compatíveis com o CMV em 1 amostra e com Herpes em outra. O exame realizado nos casos em que foram constatadas **úlceras** (22 casos) demonstraram um resultado inespecífico em 7 amostras (31,8%), sendo identificadas alterações compatíveis com o Herpes em 8 amostras (36,4%), com a *Candida* em 3 (13,6%), com o CMV em 3 (13,6%) e com o HPV em 1 (4,5%) **[Gráfico 9]**. No caso em que os principais achados foram megaesôfago e papiloma a histologia foi inespecífica e positiva para o HPV, respectivamente. No segundo caso em que um papiloma foi encontrado em associação com uma úlcera a histologia foi positiva para o Herpes.

## **5. Reação em Cadeia da Polimerase**

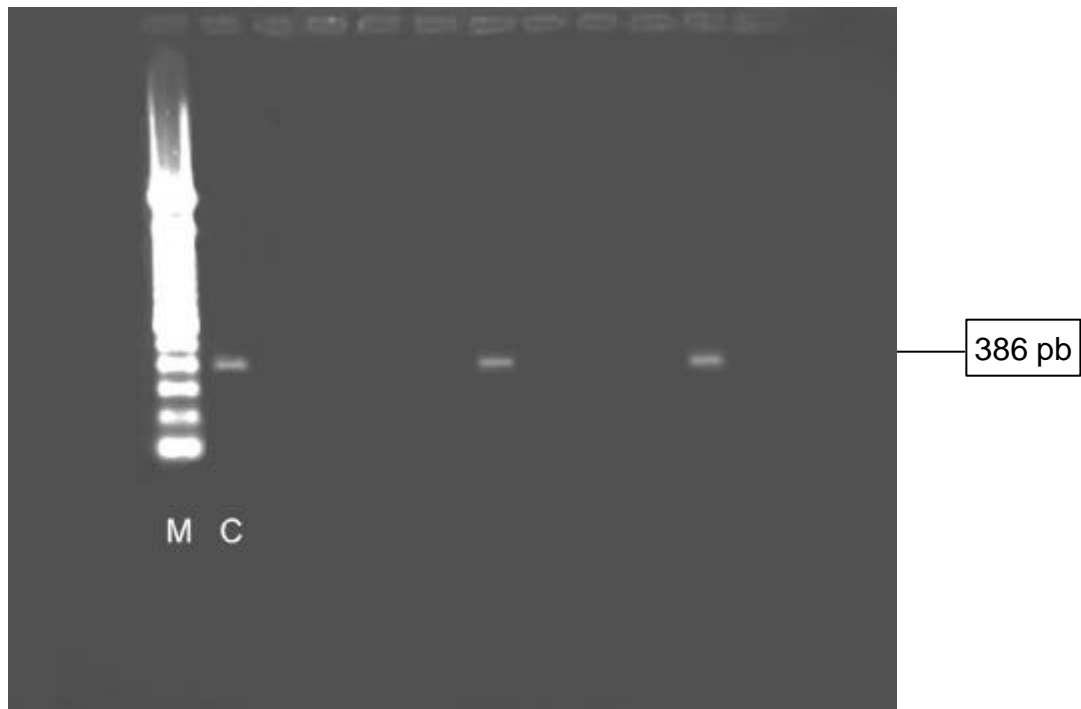
O estudo utilizando a reação em cadeia da polimerase (PCR), realizada num total de 96 amostras de biópsias esofágicas, obtidas dos 79 pacientes de nosso estudo, obteve resultados positivos para o CMV **[Figura 1]**, Herpes **[Figura 2]**, HPV **[Figura 3]**, HIV **[Figura 4]** e *H. ducreyi* **[Figura 5]**. O tamanho do fragmento amplificado encontra-se em cada figura e na **tabela 3**. O *amplicon* específico para o papilomavirus tem aproximadamente 450pb, podendo porém apresentar tamanhos diferentes dependendo do genótipo. Não foi investigado a quais genótipos pertenciam os HPV detectados neste estudo.



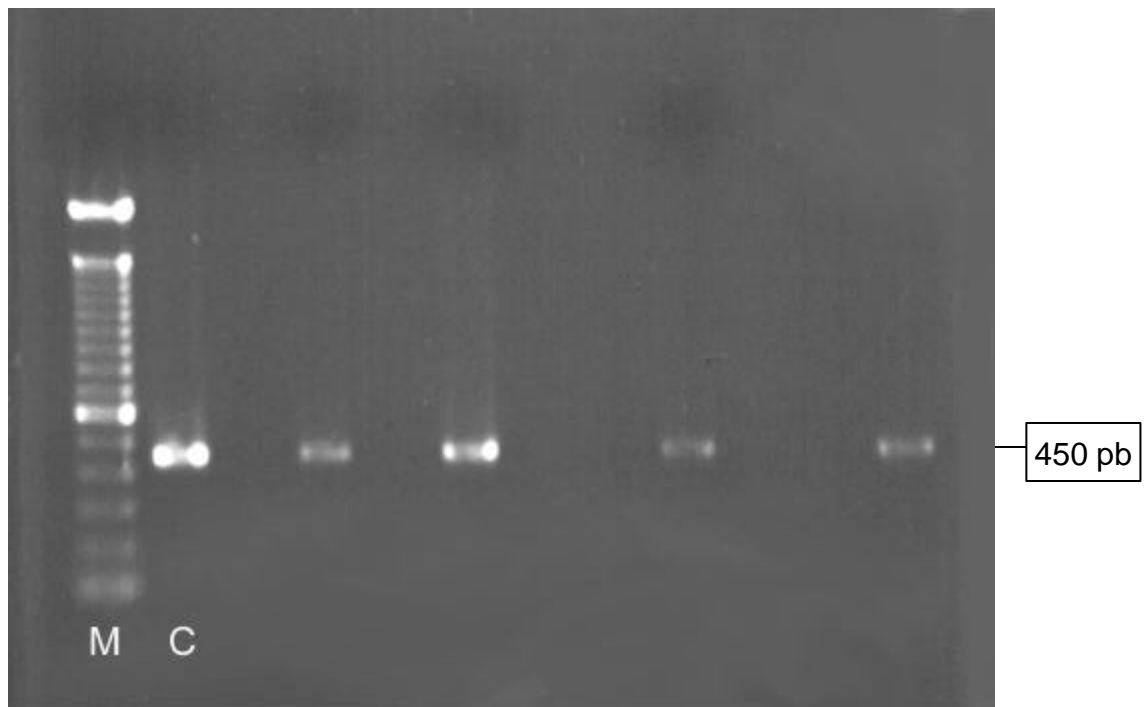
**Gráfico 9:** Achados histopatológicos em 22 amostras de biópsias colhidas de 22 lesões ulceradas, em 22 exames endoscópicos provenientes de 21 pacientes HIV-positivos. Cada fatia representa a porcentagem de amostras com o respectivo diagnóstico (n=22).



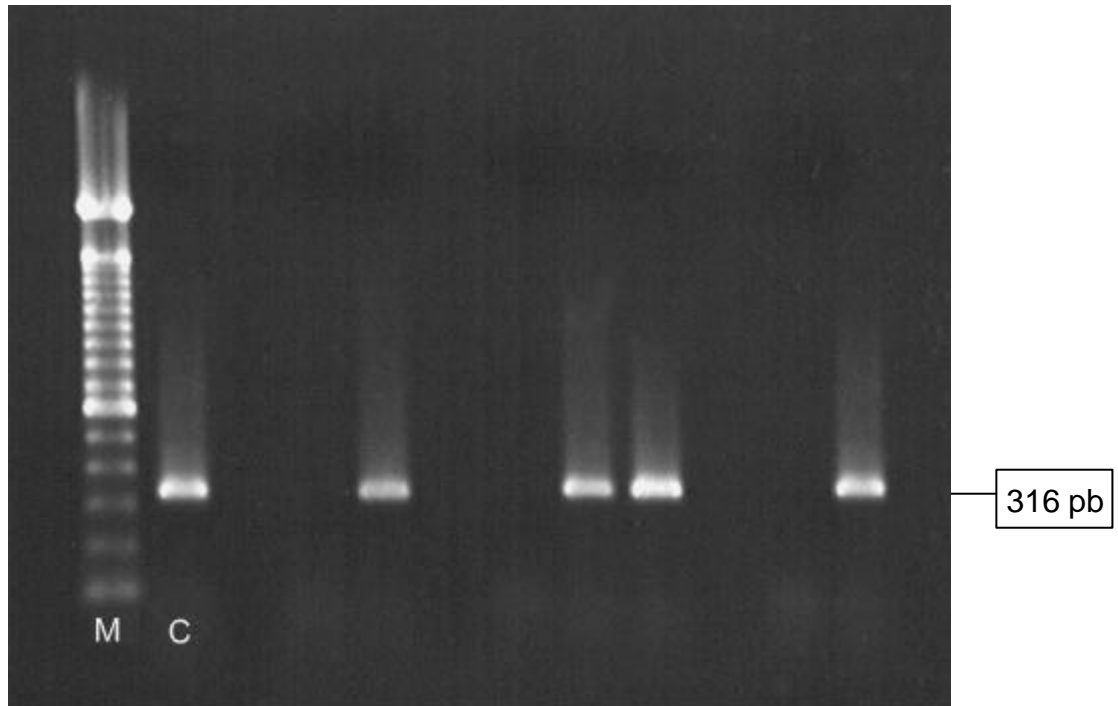
**Figura 1:** Gel de agarose a 2% mostrando, da esquerda para a direita, o marcador (M) de peso molecular (100 bp DNA Ladder), controle positivo (C) e 4 amostras positivas para CMV. A banda positiva para o CMV corresponde ao tamanho esperado de 434 pb.



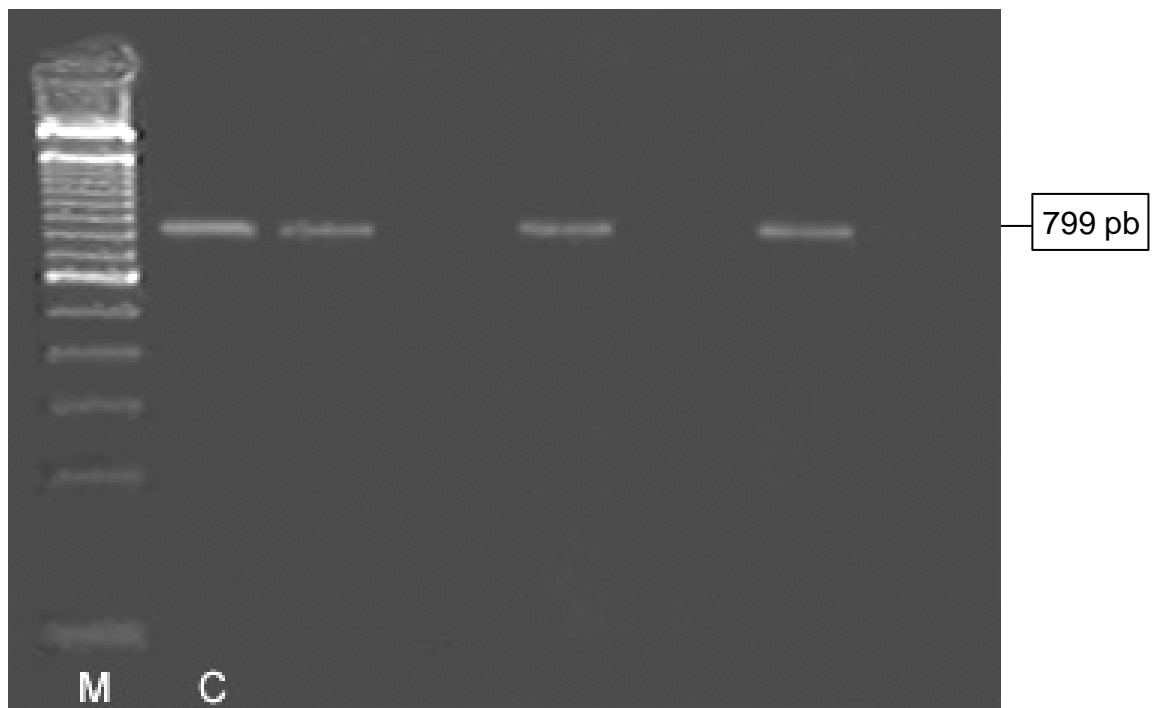
**Figura 2 :** Gel de agarose a 2% mostrando, da esquerda para a direita, o marcador (M) de peso molecular (100 bp DNA Ladder), controle positivo (C) e duas amostras positivas para o Herpes. A banda positiva para o Herpes corresponde a 386 pb.



**Figura 3:** Eletroforese em gel de agarose a 2%. Na coluna 1 observa-se marcador (M) de peso molecular (100 bp DNA Ladder). O controle positivo (C) é observado na coluna 2. São demonstradas 4 amostras positivas. A banda positiva para o HPV é de 450 pb.



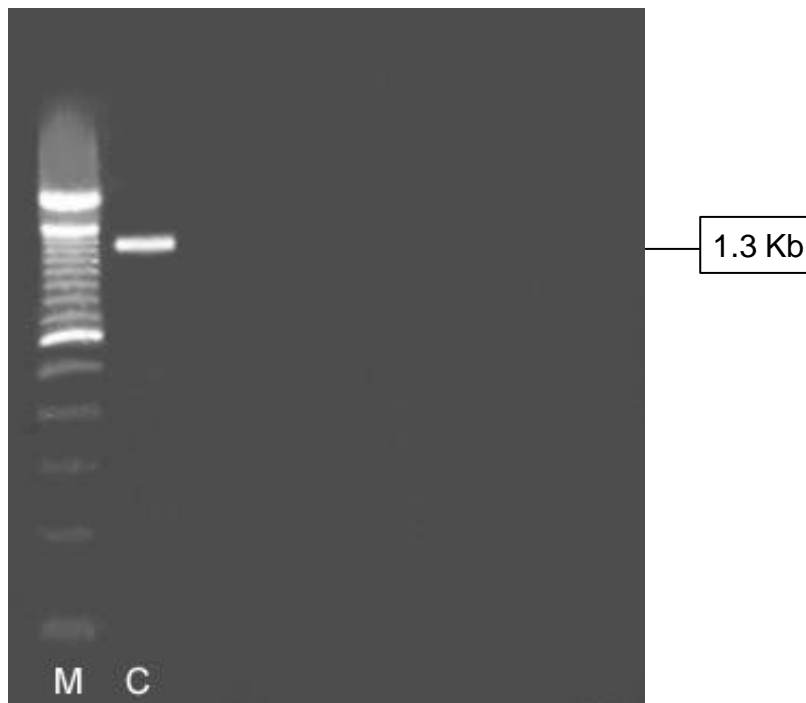
**Figura 4:** Gel de agarose a 2% mostrando, da esquerda para a direita, o marcador (M) de peso molecular (100 bp DNA Ladder), o controle positivo (C) e 4 amostras positivas para o HIV. A banda positiva para o HIV é de 316 pb.



**Figura 5:** Eletroforese em gel de agarose a 1%, mostrando, da esquerda para a direita, o marcador (M) de peso molecular (100pb DNA Ladder), o controle positivo (C) e 3 amostras para *H. ducreyi*. A banda positiva para o *H. ducreyi* é de 799 pb.



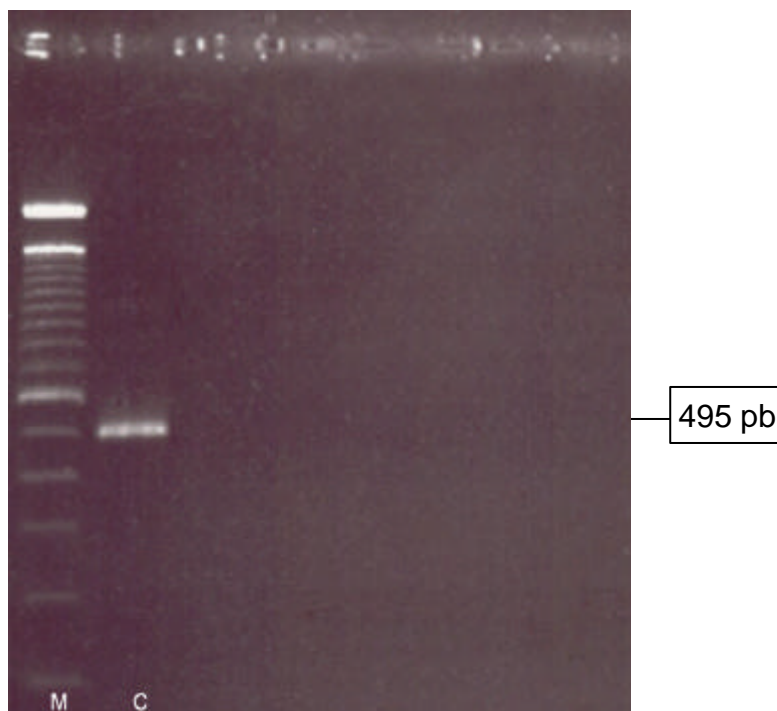
**Figura 6:** Eletroforese em gel de agarose a 3%, mostrando, da esquerda para a direita, o marcador (M) de peso molecular (50 bp DNA Ladder), o controle positivo (C) para o *M. tuberculosis* e amostras negativas. A banda positiva para o *M. tuberculosis* é de 123 pb.



**Figura 7:** Eletroforese em gel de agarose a 1%, mostrando, da esquerda para a direita, o marcador (M) de peso molecular (100bp DNA Ladder), o controle positivo (C) para o *M. avium* e amostras negativas. A banda positiva para o *M. avium* é de 1,3 Kb.



**Figura 8:** Eletroforese em gel de agarose a 1%, mostrando, da esquerda para a direita, o marcador (M) de peso molecular ( $\phi$ X 174RF DNA/Hae III fragments), controle positivo (C) para o *M. intracellulare* e amostras negativas. A banda positiva para o agente é de 1,3 Kb.



**Figura 9:** Eletroforese em gel de agarose a 2%, mostrando, da esquerda para a direita, o marcador de peso molecular (100pb DNA Ladder), controle positivo para o *T. pallidum* e amostras de esôfago negativas. A banda positiva para o *T. pallidum* é de 495 pb.

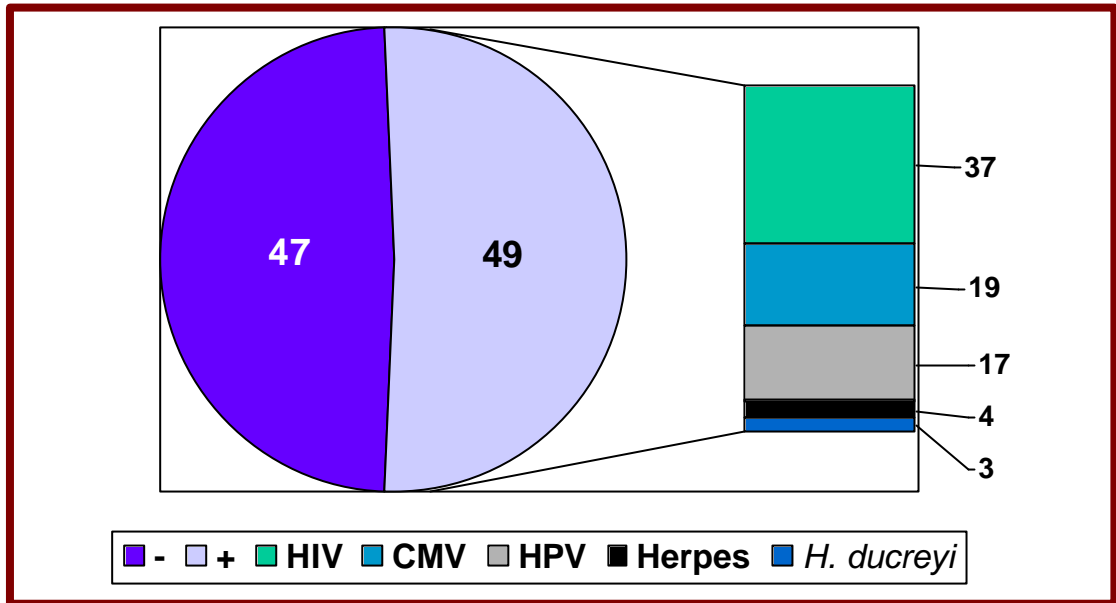


Obtivemos apenas resultados negativos quando pesquisamos o *M. tuberculosis* [Figura 6], o *M. avium* [Figura 7], o *M. intracellulare* [Figura 8] e o *T. pallidum* [Figura 9]. Em todas as amostras o controle positivo esteve sempre presente.

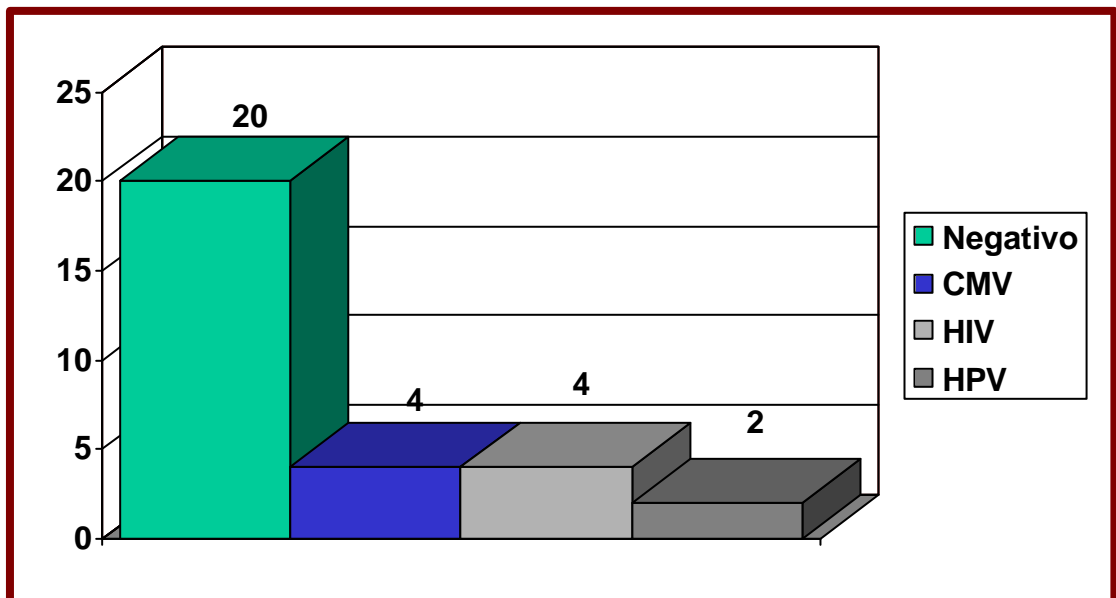
A PCR apresentou resultados negativos para todos os agentes estudados em 47 amostras (49%). Obteve-se resultados positivos em 49 amostras (51%). Nas amostras positivas foi identificado o HIV em 37 (38,5%), o CMV em 19 (19,8%); o HPV em 17 (17,7%); o Herpes em 4 (4,2%) e o *H. ducreyi* em 3 (3,1%) [Gráfico 10].

#### ***Detecção de co-infecções***

Das 49 amostras positivas 27 (55,1%) o foram para somente um agente, 15 (30,6%) para 2 agentes, 5 (10,2%) para 3 agentes e 2 (4,1%) para 4 agentes. A infecção isolada foi identificada, nas amostras positivas, em 4 amostras (8,2%) para o CMV, 6 amostras (12,2%) para o HPV, 16 amostras (32,7%) para o HIV e 1 amostra (2%) para o *H. ducreyi*. Nenhuma amostra foi positiva isoladamente para Herpes. Todas as amostras positivas para Herpes foram também positivas para o HIV, e destas, 3 amostras foram também positivas para CMV [Tabela 4]. As co-infecções mais comuns foram do HIV-CMV (15 amostras) e HPV-HIV (10 amostras) [Tabela 5].



**Gráfico 10:** Resultados da PCR em 96 amostras de biópsias esofágicas de 79 pacientes infectados pelo HIV. Cada fatia da torta representa o número absoluto de amostras com o respectivo resultado (n=96). A barra à direita representa a distribuição dos resultados no subgrupo com resultado positivo (n=80). Vinte e duas amostras foram positivas para mais de um agente.



**Gráfico 11:** Resultados da PCR em 26 amostras de biópsias de mucosa, com aspecto normal em 26 exame endoscópicos, provenientes de 25 pacientes HIV-positivos. As barras verticais representam o número absoluto de amostras com o respectivo diagnóstico. Três amostras foram positivas para mais de um agente (n=30).

**Tabela 4:** Distribuição dos 80 resultados, nas 49 amostras positivas, ao exame de PCR, realizado em 96 amostras de biópsias esofágicas, de 79 pacientes HIV-positivos. A coluna do centro apresenta o resultado para cada amostra positiva (n=49). A coluna da direita mostra o total de resultados positivos para os respectivos agentes (n=80).

Agente	Resultados em cada amostra	Total de resultados positivos
CMV	4	4
Herpes	0	0
HIV	16	16
HPV	6	6
<i>H. ducreyi</i>	1	1
CMV-HIV	9	18
HPV-HIV	4	8
HPV- <i>H. ducreyi</i>	1	2
HIV- <i>H. ducreyi</i>	1	2
CMV-Herpes-HIV	1	3
CMV-HPV-HIV	3	9
Herpes-HPV-HIV	1	3
CMV-Herpes-HPV-HIV	2	8
<b>Total</b>	<b>49</b>	<b>80</b>

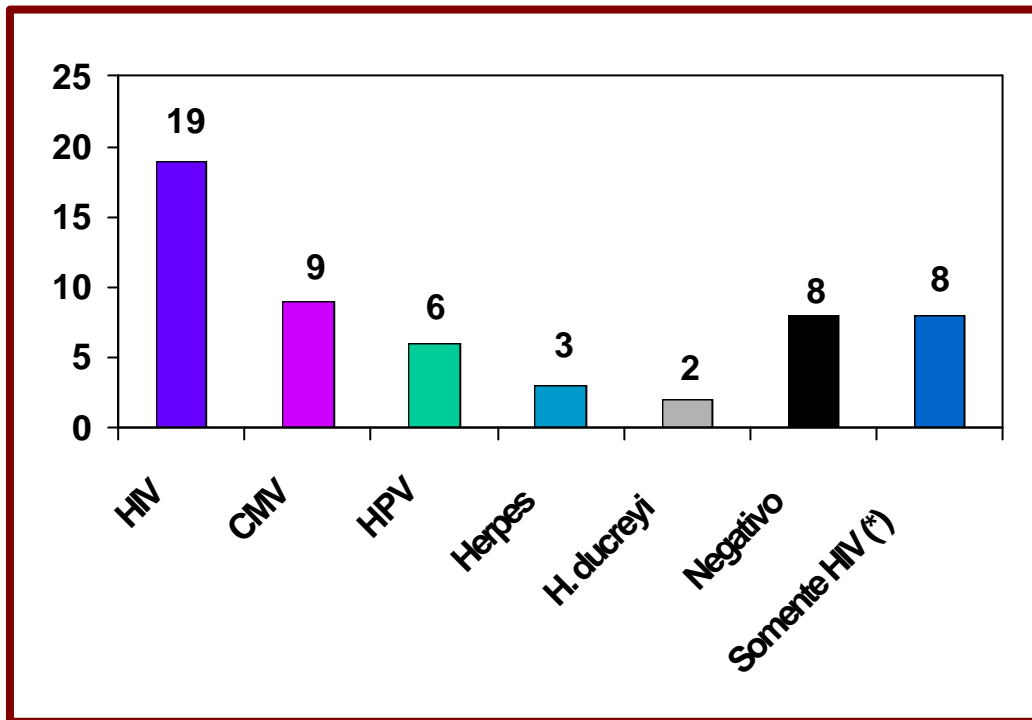
**Tabela 5:** Distribuição dos resultados positivos ao exame de PCR, realizados em 96 biópsias esofágicas, de 79 pacientes HIV-positivos. A associação de resultados positivos entre os diferentes agentes pode ser observada pelo cruzamento entre as linhas e colunas da tabela. Os resultados positivos apenas para um agente estão marcados em cinza escuro (n=80). (-) Células não utilizadas para evitar duplicação de resultados.

	CMV	Herpes	HPV	HIV	<i>H. ducreyi</i>
CMV	4	-	-	-	-
Herpes	3	0	-	-	-
HPV	5	3	6	-	-
HIV	15	4	10	16	-
<i>H. ducreyi</i>	0	0	1	1	1

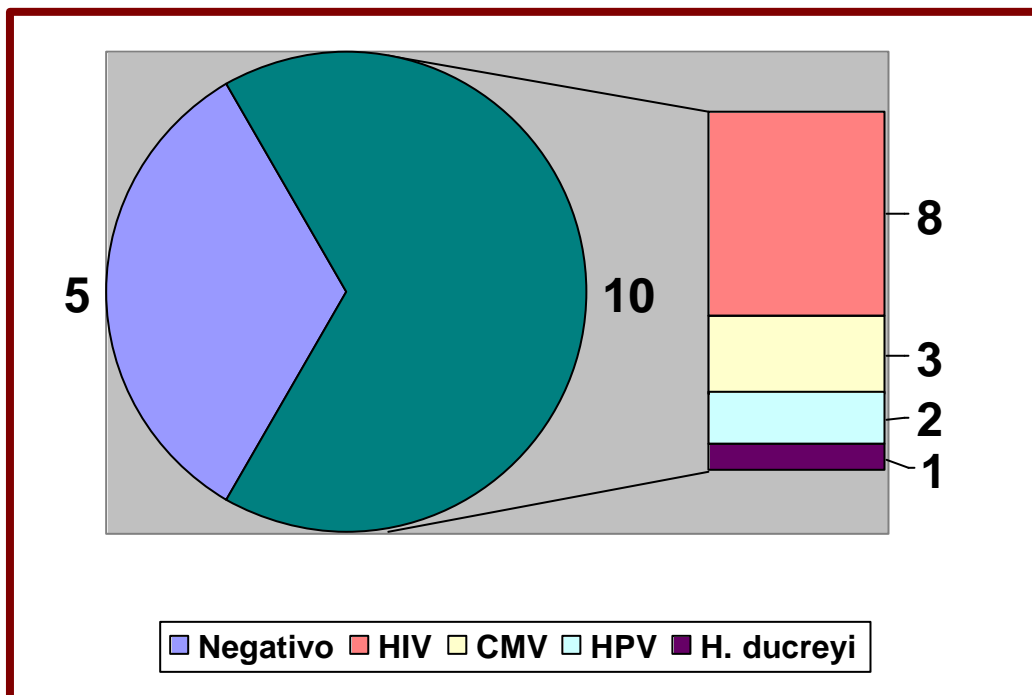
**Resultados de PCR de acordo com o tipo de lesão endoscópica**

Nas 26 amostras provenientes de **mucosa normal** os resultados de PCR foram: negativo em 20 amostras (76,9%); positivo para CMV em 4 (15,4%); HIV em 4 (15,4%) e HPV em 2 (7,7). Uma amostra foi positiva apenas para o HIV (3,8%) [Gráfico 11]. Nas 23 amostras em que o principal achado endoscópico foi a **monilíase esofágica**, a PCR foi negativa em 10 amostras (43,5%), sendo identificado o HIV em 9 (39,1%), o HPV em 5 (21,7%), o CMV em 3 (13%), o Herpes em 1 (4,3%) e o *H. ducreyi* em 1 (4,3%). O HIV foi um achado isolado em 5 amostras (21,7%). Das 6 amostras em que o principal achado histológico foi **área lugol negativa** a PCR foi negativa em 3 amostras (50%), foi positiva para o CMV em 2 amostras (33,3%), para o HIV em 2 (33,3%), ambas em co-infecção e para o HPV em 1 (16,7%). Das 10 amostras provenientes de pacientes com **esofagite**, 6 (60%) apresentaram resultados negativos para todos os agentes. Duas amostras (20%) foram positivas para o HPV, uma para o CMV (10%) e 1 (10%) para o HIV. Nas 3 amostras em que foi sugerida a etiologia viral a PCR demonstrou a presença do HPV em 2 e do HIV em 1.

Nas 29 amostras provenientes de 22 **úlceras** a PCR mostrou resultado negativo em 8 (27,6%), apresentando resultado positivo para o HIV em 19 (65,5%), CMV em 9 (31%), HPV em 6 (20,7%), Herpes em 3 (10,3%) e *H. ducreyi* em 2 (6,9%). O HIV foi o único agente identificado em 8 amostras (27,6%) [Gráfico 12]. Se considerarmos os resultados da PCR para cada lesão ulcerada, veremos que a PCR não conseguiu detectar



**Gráfico 12:** Resultados da PCR em 29 amostras de biópsias de 22 lesões ulceradas, verificadas ao exame endoscópico de 21 pacientes HIV-positivos. As barras verticais representam o número absoluto de amostras com o respectivo diagnóstico. Onze amostras foram positivas para mais de um agente (n=47). (\*) A última barra destaca um subgrupo da primeira, representando os resultados positivos somente para o respectivo agente.



**Gráfico 13:** Resultados da PCR em 15 amostras de biópsias de 10 lesões ulceradas, verificadas ao exame endoscópico de 10 pacientes HIV-positivos, que permaneceram sem diagnóstico etiológico após o exame histopatológico (úlceras idiopáticas). As fatias representam o número absoluto de amostras com o respectivo diagnóstico (n=15). A coluna à direita representa a distribuição dos resultados no subgrupo com resultado positivo. Três amostras foram positivas para mais de um agente (n=14).

nenhum agente em 6 úlceras (27,3%). Foram identificados o HIV em 15 úlceras (68,2%), o CMV em 8 (36,4%), o HPV em 4 (18,2%), o Herpes em 3 (13,6%) e o *H. ducreyi* em 2 (9,1%). Em 5 úlceras (22,7%) o único agente detectado foi o HIV. Nos casos em que os principais achados foram megaesôfago e papiloma a PCR foi positiva para o HIV no primeiro e positiva para o HPV e HIV no segundo. No outro caso em que um papiloma foi encontrado, associado com uma úlcera, a PCR foi positiva para o CMV, Herpes, HPV e HIV.

O resultado da PCR nas 15 amostras provenientes das 10 lesões ulceradas, nas quais o EAP não conseguiu identificar nenhum agente ou identificou apenas a *Candida* (**úlceras idiopáticas**), foi positivo em 10 amostras (66,7%) e negativo em 5 (33,3%). Os resultados foram positivos para o HIV em 8 (53,3%), para o CMV em 3 amostras (20%), para o HPV em 2 (13,3%), e para o *H. ducreyi* em 1 (6,7%) **[Gráfico 13]**. Em 5 amostras (33,3%) a PCR foi positiva somente para o HIV. Em quatro úlceras idiopáticas a PCR não foi capaz de identificar nenhum agente.

## **6. Correlações entre os achados**

### ***Achados clínicos de acordo com a lesão endoscópica***

Avaliando a prevalência de sintomas, de acordo com a lesão endoscópica, percebemos que dos 26 casos em que a endoscopia foi

**normal**, 24 apresentavam informações sobre a sintomatologia. Os sintomas mais freqüentes foram os vômitos em 11 casos (45,8%), epigastralgia em 8 (33,3%), dor abdominal em 4 (16,7%), disfagia em 3 (12,5%), odinofagia, dor retroesternal e febre, cada um em 1 caso (4,2%). Sintomas sugestivos de envolvimento esofágico (disfagia, odinofagia ou dor retroesternal) foram evidenciados em 5 casos (20,8%).

Nos 23 exames em que a **monilíase esofágica** foi considerada a principal alteração esofágica, existiam informações disponíveis, relativas à sintomatologia dos pacientes, em 19 casos. Os sintomas relatados foram dor epigástrica em 7 casos (36,8%), disfagia em 6 (31,6%), vômitos em 3 (15,8%), dor retroesternal em 2 (10,5%), dor abdominal em 2 (10,5%), hematêmese em 2 (10,5%), odinofagia em 1 (5,3%), melena em 1 (5,3%) e diarréia em 1 (5,3%). Em 8 pacientes (42,1%) foram relatados sintomas característicos de envolvimento esofágico.

Nos 10 exames em a **esofagite** foi considerada a principal alteração esofágica, existiam informações disponíveis, relativas à sintomatologia dos pacientes, em 9 casos. Os sintomas relatados foram vômitos em 4 casos (44,4%), odinofagia em 2 (22,2%), dor abdominal em 2 (22,2%), epigastralgia em 2 (22,2%), disfagia em 1 (11,1%) e diarréia em 1 (11,1%). Em 3 pacientes (33,3%) foram relatados sintomas característicos de envolvimento esofágico.

Nos 6 exames em que as **áreas lugol negativas** foram consideradas a alteração esofágica principal, existiam informações em 5 pacientes. Os sintomas mais comuns foram diarréia, dor abdominal e vômitos, cada um

deles em 2 (40%) dos pacientes, além de ascite e disfagia em 1 (20%) paciente cada. O último foi o único que apresentou sintomas esofágicos.

Nos 22 exames que apresentavam achado de **úlceras(s)**, existiam informações disponíveis em 19 casos. Os sintomas relatados foram dor epigástrica em 6 casos (31,6%), disfagia em 6 (31,6%), vômitos em 5 (26,3%), dor abdominal em 5 (26,3%), odinofagia em 3 (15,8%) e dor retroesternal em 3 (15,8%). Em 10 pacientes (52,6%) foram relatados sintomas característicos de envolvimento esofágico

Avaliando a resposta terapêutica obtida em 22 casos, nos quais foram identificadas úlceras esofágicas, percebemos que 4 pacientes (18,2%) obtiveram melhora com o uso de aciclovir, 2 (9,1%) com ganciclovir, 2 (9,1%) com antifúngicos sistêmicos, 2 (9,1%) com esquema anti-retroviral e 1 (5%) com esquema com tuberculostáticos. Três pacientes (13,6%) faleceram antes que fosse possível observar alguma resposta. Em 9 pacientes (40,9%) não foi possível estabelecer uma relação entre um esquema terapêutico e a evolução clínica **[Tabela 6]**.

Nos 10 casos em que foi identificada esofagite, percebemos que 2 pacientes (20%) apresentaram melhora com o uso de antifúngicos sistêmicos, 1 paciente (10%) com o uso de aciclovir, 1 (10%) com o uso de ganciclovir, 1 (10%) com o uso de anti-retrovirais, e 1 (10%) com o uso de antiparasitários. Em cinco casos (50%) não foi possível estabelecer uma relação entre um esquema terapêutico e a evolução clínica **[Tabela 7]**.



Tabela 6: Correlação entre os resultados dos exames endoscópicos, histopatológico, PCR e o esquema terapêutico relacionado a uma resposta clínica favorável nos 21 pacientes HIV-positivos, em que foi(ram) identificada(s) úlcera(s) em 22 exames endoscópicos (n=22).

Paciente	Diagnóstico Endoscópico	Diagnóstico Histopatológico	Diagnóstico PCR	Esquema terapêutico relacionado a uma resposta clínica favorável
4	Úlcera CMV?	Úlcera CMV	HIV	-
14	ME + Úlcera	Candida	CMV, HIV	Cetoconazol
15	Úlceras Herpéticas?	Úlceras HPV?	HIV	Óbito precoce
19	Úlcera	Úlcera CMV	CMV, HIV	Ganciclovir
24	Úlceras + papiloma	Esofagite HSV	CMV, Herpes, HPV, HIV	Aciclovir
24	Úlceras	Esofagite	CMV, HPV, HIV	-
25	ME + Úlcera CMV?	Esofagite	HIV	Óbito precoce
28	ME + Úlcera Herpéticas?	Candida	HIV	-
35	ME+Úlcera	Esofagite	N	-
39	Úlceras HPV?	ME+HSV	HIV, <i>H. ducreyi</i>	Aciclovir
40	Úlcera	Esofagite HSV	HPV, HIV	Anti-retrovirais
43	Esofagite ulcerada + pólipos	Esofagite HSV?	N	Aciclovir
51	Úlceras	Esofagite	N	ARV + Fluconazol
52	Úlcera	Esofagite	N	Ganciclovir
55	Úlceras	Úlcera HSV	CMV, Herpes, HPV, HIV	Óbito precoce
56	ME ulcerada	Candida	<i>H. ducreyi</i>	-
61	Úlceras	Úlcera HSV	N	Aciclovir
65	Úlcera CMV	Úlcera CMV	HIV	-
68	Úlceras	Esofagite	N	-
75	ME + Úlceras HSV?	ME + úlcera HSV	CMV, Herpes, HIV	-
78	Úlceras HSV?	Úlcera HSV	CMV, HIV	-
79	Úlceras	Esofagite	N	Tubercostáticos

ME=Monilíase esofágica; ?=Resultado considerado "sugestivo" pelo examinador; N=Resultado negativo; (-)=Informação não disponível.

Tabela 7: Correlação entre os resultados dos exames endoscópico, histopatológico, PCR e o esquema terapêutico relacionado a uma resposta clínica favorável nos 10 pacientes HIV-positivos, em que foi identificada a esofagite em 10 exames endoscópicos (n=10).

Paciente	Diagnóstico Endoscópico	Diagnóstico Histopatológico	Diagnóstico PCR	Esquema terapêutico relacionado a uma resposta clínica favorável
9	Esofagite refluxo	Esofagite	N	Antiparasitários
22	Refluxo	Esofagite	N	-
30	Esofagite	Esofagite	N	-
34	Esofagite	Esofagite	N	-
38	Esofagite (viral?)	Esofagite Herpética?	HPV	Aciclovir
43	Esofagite erosiva	Esofagite	CMV	-
47	Refluxo	Esofagite	N	-
49	Esofagite erosiva	Esofagite CMV	N	Anti-retrovirais
57	ME + Esofagite Herpética?	Esofagite	HIV	Cetoconazol
71	ME + Esofagite viral?	ME + CMV?	HPV	Cetoconazol, Ganciclovir

ME=Monilíase esofágica; (?)=Resultado considerado "sugestivo" pelo examinador; N=Resultado negativo; (-)=Informação não disponível.

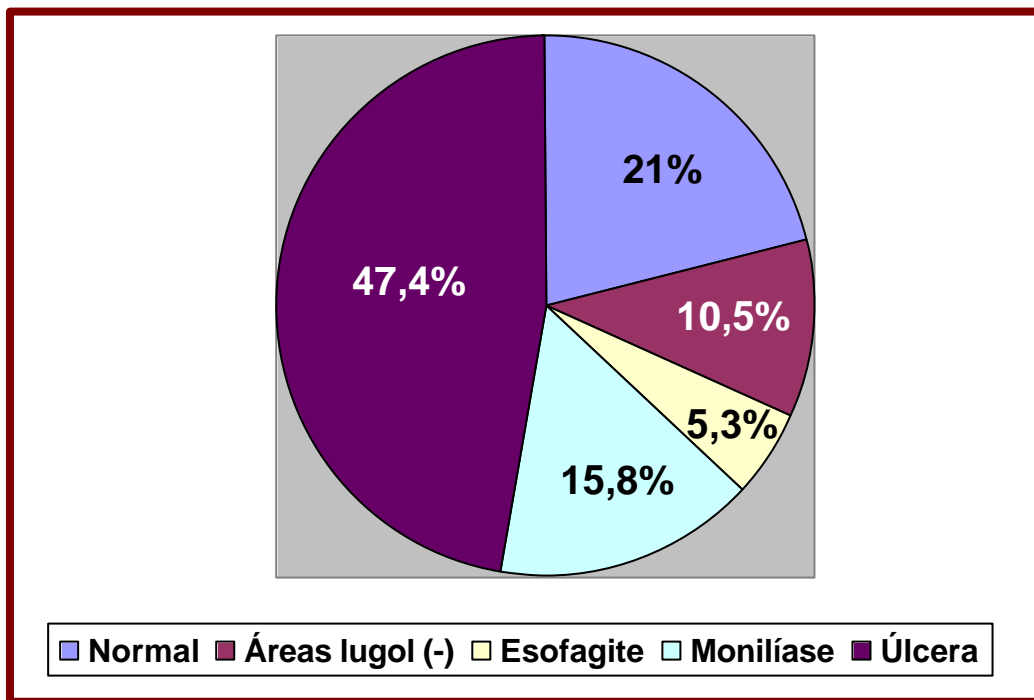
***Achados endoscópicos de acordo com o agente detectado na PCR***

Os principais achados endoscópicos, evidenciados nos exames em que foram colhidas as biópsias que resultaram positivas para o **CMV** (19 amostras), ao exame de PCR, foram úlcera(s) em 9 exames (47,4%); mucosa endoscopicamente normal em 4 (21%); monilíase em 3 (15,8%); áreas lugol-negativas em 2 (10,5%) e esofagite em 1 (5,3%) **[Gráfico 14]**.

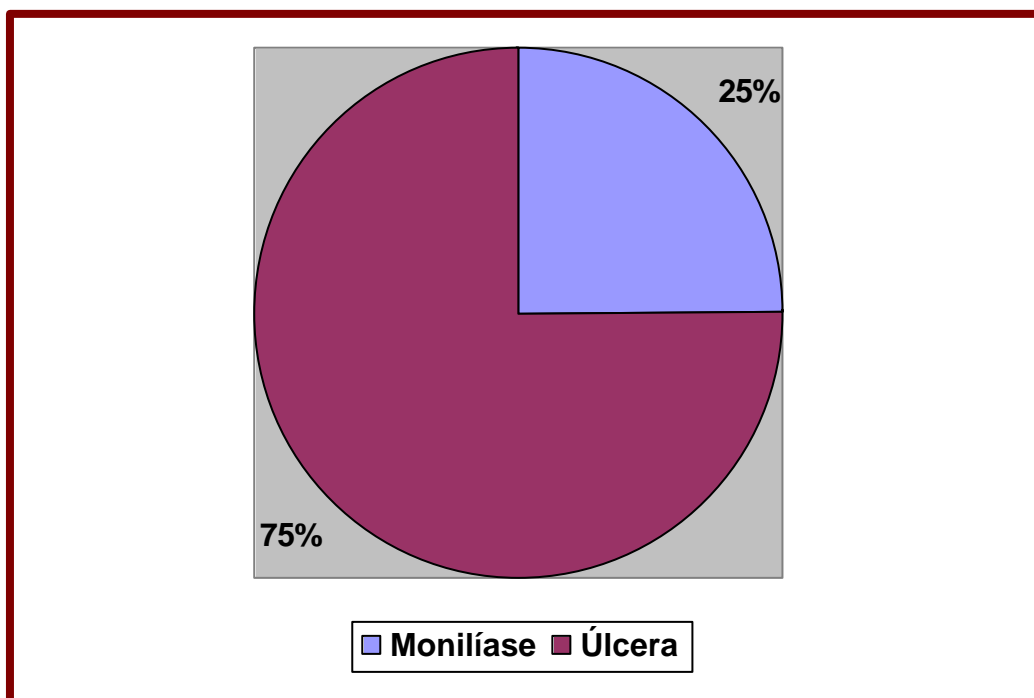
Os principais achados endoscópicos, evidenciados nos exames em que foram colhidas as biópsias que resultaram positivas para o **Herpes** (4 amostras), ao exame de PCR, foram úlcera(s) em 3 exames (75%) e monilíase (25%) **[Gráfico 15]**.

Os principais achados endoscópicos, evidenciados nos exames em que foram colhidas as biópsias que resultaram positivas para o **HPV** (17 amostras), ao exame de PCR, foram úlcera(s) em 6 exames (35,3%); monilíase em 5 (29,4%); mucosa endoscopicamente normal em 2 (11,8%); esofagite em 2 (11,8%); papilomas em 1 (5,9%) e áreas lugol-negativas em 1 (5,9%). Em um exame em que se evidenciou úlcera(s), também foi detectada lesão papilomatosa, concomitante, totalizando o achado de tais lesões em 2 exames (11,8%). Em amostras positivas apenas para o HPV (7 amostras) os principais achados evidenciados foram monilíase esofágica em 3 exames (42,9%); esofagite em 2 (28,6%); mucosa endoscopicamente normal em 1 (14,3) e úlcera(s) em 1 (14,3%) **[Gráfico 16]**.

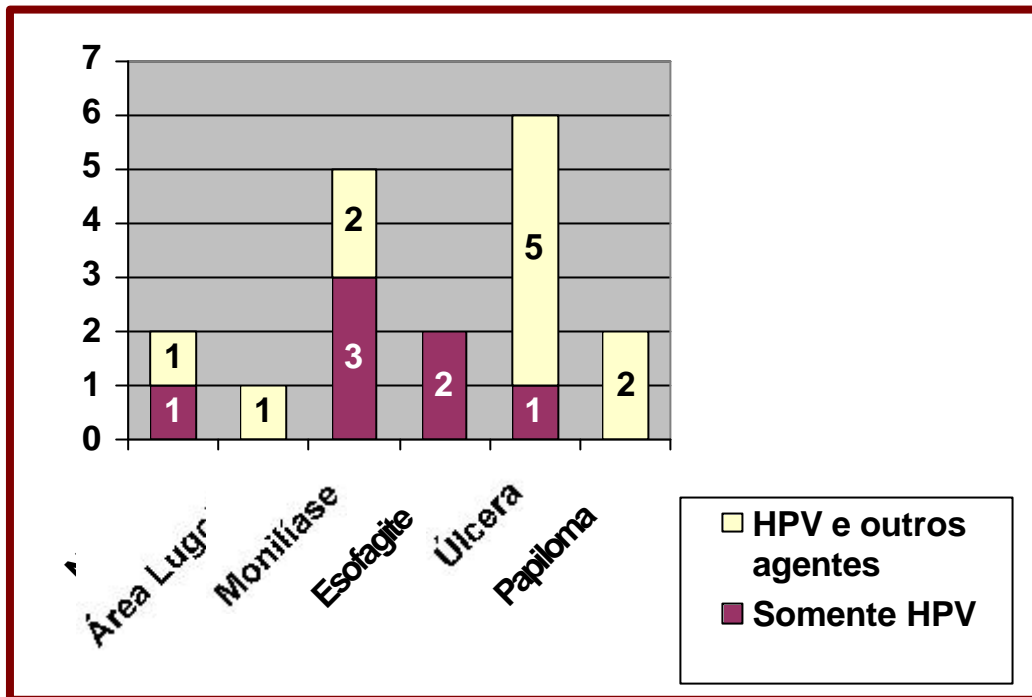
Os principais achados endoscópicos, evidenciados nos exames em que foram colhidas as biópsias que resultaram positivas para o **HIV** (37



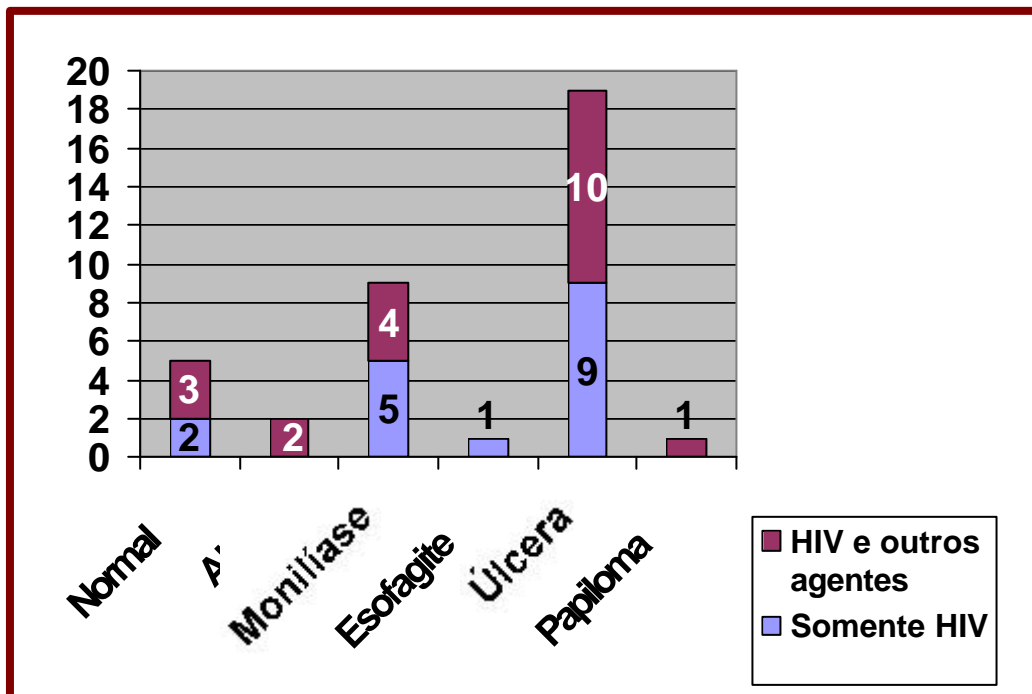
**Gráfico 14:** Principais achados endoscópicos evidenciados nos exames de pacientes HIV-positivos, dos quais foram colhidas as 19 biópsias esofágicas com PCR positivo para o CMV. Cada fatia representa a porcentagem de exames com o respectivo diagnóstico (n=19).



**Gráfico 15:** Principais achados endoscópicos evidenciados nos exames de pacientes HIV-positivos, dos quais foram colhidas as 4 biópsias esofágicas com PCR positivo para Herpes. Cada fatia representa a porcentagem de exames com o respectivo diagnóstico (n=4).



**Gráfico 16:** Principais achados endoscópicos evidenciados nos exames de pacientes HIV-positivos, dos quais foram colhidas as 17 biópsias esofágicas com PCR positivo para o HPV. Cada barra representa o número absoluto de exames com o respectivo diagnóstico. Em 1 exame evidenciou-se mais de uma alteração endoscópica (n=18). A barra na cor ameixa representa a fração de casos positivos apenas para o HPV.



**Gráfico 17:** Principais achados endoscópicos evidenciados nos exames de pacientes HIV-positivos, dos quais foram colhidas as 37 biópsias esofágicas com PCR positivo para o HIV. Cada barra representa o número absoluto de exames com o respectivo diagnóstico (n=37). A barra na cor azul representa a fração de casos positivos apenas para o HIV.

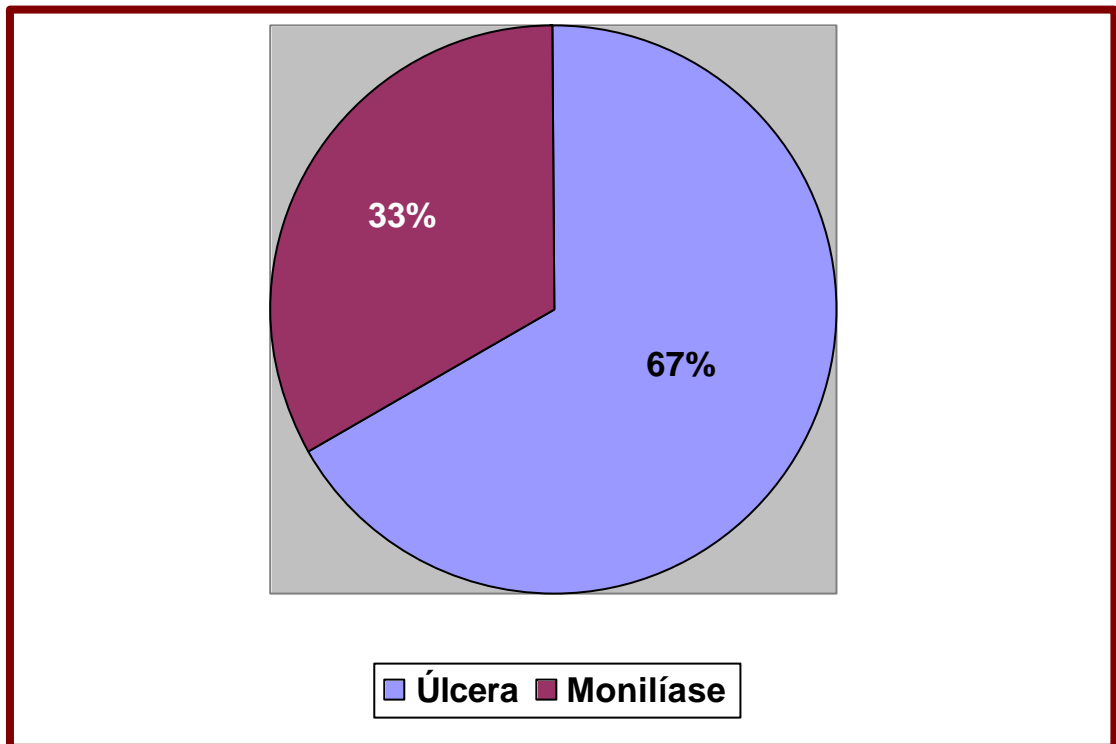
amostras), ao exame de PCR, foram úlceras em 19 exames (51,4%); monilíase em 9 (24,3%); mucosa endoscopicamente normal em 5 (13,5%); áreas lugol-negativas em 2 (5,4%); esofagite em 1 (2,7%) e papiloma em 1 (2,7%). Em amostras positivas apenas para o HIV (16 amostras) os principais achados foram úlcera(s) em 8 exames (50%); monilíase em 5 (31,3%); mucosa endoscopicamente normal em 2 exames (12,5%) e esofagite em 1 (6,3%) **[Gráfico 17]**.

Os principais achados endoscópicos, evidenciados nos exames em que foram colhidas as biópsias que resultaram positivas para o *H. ducreyi* (3 amostras), ao exame de PCR, foram úlcera(s) em 2 exames (66,7%) e monilíase esofágica em 1 (33,3%) **[Gráfico 18]**.

### ***Correlação do exame histopatológico com a PCR***

Avaliando os resultados dos exames histológicos e de PCR, separadamente, por cada agente etiológico encontramos os seguintes resultados:

- **CMV - Histologia CMV** (5 amostras): PCR negativo em 1 amostra. PCR positivo para o HIV em 3 amostras (60%); para o CMV em 1 (20%) e para o HPV em 1 (20%). **[Tabela 8]**. **PCR CMV** (19 amostras): Esofagite em 9 amostras (47,4%); compatível com Herpes em 5 (26,3%); histologia normal em 2 (10,5%); compatível com *Candida* em 2 (10,5%) e CMV em 1 (5,3%) **[Tabela 9]**.



**Gráfico 18:** Principais achados endoscópicos evidenciados nos exames de pacientes HIV-positivos, dos quais foram colhidas as 3 biópsias esofágicas com PCR positivo para o *H. ducreyi*. Cada fatia representa a porcentagem de exames com o respectivo diagnóstico (n=3).

**Tabela 8:** Correlação dos 17 resultados positivos para agentes virais obtidos no exame histopatológico e o respectivo resultado da PCR realizada em amostras obtidas no mesmo exame. A correlação dos resultados entre os diferentes métodos pode ser observada pelo cruzamento entre as linhas e colunas da tabela. As correlações consideradas favoráveis estão marcadas em cinza escuro. Oito amostras tiveram a PCR positiva para mais de um agente (n=29).

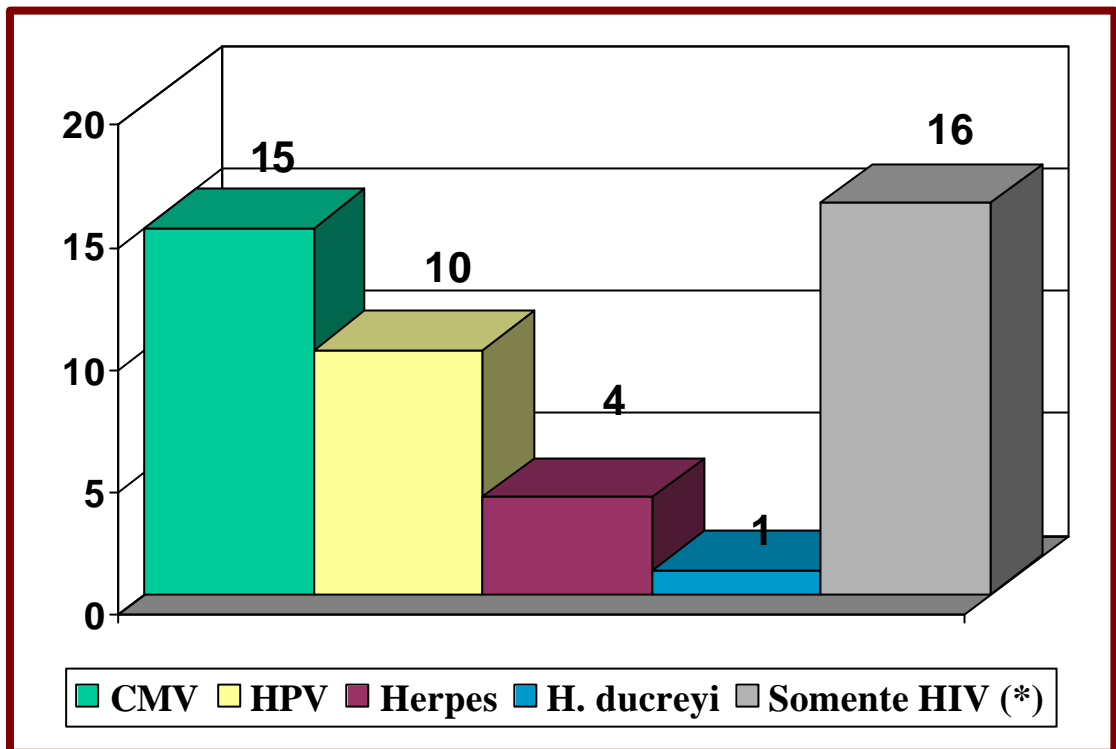
Histo/PCR	CMV	Herpes	HPV	HIV	<i>H. ducreyi</i>	Negativo
CMV (5)	1 (20%)	-	1	3	-	1
Herpes (9)	4	3 (33,3%)	4	6	1	1
HPV (3)	-	-	1 (33,3%)	2	-	1

**Tabela 9:** Correlação dos 80 resultados positivos pela PCR e o respectivo resultado do exame histopatológico realizado em amostras obtidas no mesmo exame. A correlação dos resultados entre os diferentes métodos pode ser observada pelo cruzamento entre as linhas e colunas da tabela. As correlações consideradas favoráveis estão marcadas em cinza escuro (n=80).

PCR/Histo	Normal	Esofagite	Monilíase	CMV	Herpes	HPV
CMV (19)	2	9	2	1 (5,3%)	5	-
Herpes (4)	-	1	-	-	3 (75%)	-
HPV (17)	-	7	3	1	5	1 (5,9%)
HIV (37)	1	17	7	3	7	2
<i>H. ducreyi</i> (3)	-	1	1	-	1	-



- **Herpes - Histologia Herpes** (9 amostras): PCR negativo em 1 amostra (11,1%). PCR positivo para HIV em 6 amostras (66,7%); CMV em 4 (44,4%); HPV em 4 (44,4%); Herpes em 3 (33,3%) e *H. ducreyi* em 1 (11,1%) **[Tabela 8]**. **PCR Herpes** (4 amostras): Histologia compatível com Herpes em 3 (75%) e esofagite em 1 (25%) **[Tabela 9]**.
- **HPV - Histologia HPV** (3 amostras): PCR negativo em 1 amostra (33,3%). PCR positivo para o HIV em 2 amostras (66,7%) e HPV em 1 (33,3%) **[Tabela 8]**. **PCR HPV** (17 amostras): Histologia compatível com esofagite em 7 amostras (41,2%); com Herpes em 5 (29,4%); com *Candida* em 3 (17,6%); com CMV em 1 (5,9%) e com HPV em 1 (5,9%) **[Tabela 9]**.
- **H. ducreyi - PCR H. ducreyi** (3 amostras): Histologia compatível com esofagite em 1 amostra (33,3%); com *Candida* em 1 (33,3%) e com Herpes em 1 (33,3%) **[Tabela 9]**.
- **HIV - PCR HIV** (37 amostras): Esofagite em 17 amostras (45,9%); histologia compatível com *Candida* em 7 (18,9%); com Herpes em 7 (18,9%); com CMV em 3 (8,1%); com HPV em 2 (5,4%) e normal em 1 (2,7%) **[Tabela 9]**. As amostras com PCR positivo para o **HIV** também foram positivas para o CMV em 15 amostras (40,5%); para o HPV em 10 (27%); para o Herpes em 4 (10,8%); para o *H. ducreyi* em 1 (2,7%) e eram somente positivas para o HIV em 16 (43,2%) **[Gráfico 19]**.



**Gráfico 19:** Resultados de PCR positivos para outros agentes nas 37 amostras com PCR positivo para o HIV. As barras verticais representam o número absoluto de amostras com o respectivo diagnóstico. Sete amostras foram positivas para mais de um agente (n=30). (\*) A última barra destaca as amostras com infecção isolada pelo HIV (n=16).

Avaliando os resultados dos exames histológicos e de PCR, por cada agente etiológico, apenas em **lesões ulceradas**, encontramos os seguintes resultados:

- **CMV - Histologia CMV** (3 amostras): PCR positivo para o HIV em 3 amostras (100%) e para o CMV em 1 (33,3%). **PCR CMV** (9 amostras): Histologia compatível com Herpes em 5 amostras (55,6%); esofagite em 2 (22,2%); monilíase em 1 (11,1%) e CMV em 1 (11,1%).

- **Herpes - Histologia Herpes** (8 amostras): Negativo em 3 (37,5%). PCR positivo para HIV em 7 amostras (87,5%); CMV em 5 (62,5%); HPV em 4 (50%); Herpes em 3 (37,5%) e *H. ducreyi* em 1 (12,5%). **PCR Herpes** (3 amostras): Histologia compatível com Herpes em 3 amostras (100%).

- **HPV - Histologia HPV** (1 amostra): PCR positivo para HIV em 1 amostra (100%). **PCR HPV** (6 amostras): Histologia compatível com Herpes em 4 amostras (66,7%) e esofagite em 2 (33,3%).

- ***H. ducreyi* - PCR *H. ducreyi*** (2 amostras): Histologia compatível com *Candida* em 1 amostra (50%) e Herpes em 1 (50%).

- **HIV - PCR HIV** (19 amostras): Histologia compatível com Herpes em 7 amostras (36,8%); esofagite em 5 (26,3%); monilíase em 3 (15,8%); CMV em 3 (15,8%) e HPV em 1 (5,26%). As amostras com PCR positivo para o

HIV<sup>+</sup> também foram positivas para o CMV em 9 amostras (47,4%); para o HPV em 5 (26,3%); para o Herpes em 3 (15,8%) e para o *H. ducreyi* em 1 (5,26%), enquanto 8 amostras (42,1%) eram somente positivas para o HIV .

### ***Correlação da evolução clínica com o EAP e PCR***

Se compararmos os resultados do exame histopatológico e da PCR apenas nos pacientes que apresentavam esofagite ou úlcera(s) ao exame endoscópico e em que foi possível observar uma resposta satisfatória dos esquemas antivirais específicos para o Herpes ou CMV, perceberemos que dos 5 pacientes que evoluíram com melhora clínica associada ao uso de aciclovir a histologia foi considerada típica ou sugestiva de infecção herpética em 100% dos casos, enquanto a PCR foi positiva para o Herpes em apenas um caso (20%). Por outro lado, dos 3 três pacientes que evoluíram com melhora ao uso de ganciclovir a histologia foi considerada típica ou sugestiva de infecção pelo CMV em 2 casos (66,7%) e inespecífica em 1, enquanto que a PCR foi positiva para o CMV em apenas 1 caso (33,3%) [Tabela 6 e 7].