

**Dimas Alexandre Kliemann**

**Candidose esofágica: distribuição de espécies e fatores de risco em hospital terciário de Porto Alegre**

Dissertação para obtenção do título de Mestre apresentada à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas.

Orientador: Dr. Luiz Carlos Severo

Co-orientador: Dr. Alessandro Comarú Pasqualotto

**Porto Alegre, 2008**

Kliemann, Dimas Alexandre

**CANDIDOSE ESOFÁGICA: DISTRIBUIÇÃO DE ESPÉCIES E FATORES DE RISCO EM HOSPITAL TERCIÁRIO DE PORTO ALEGRE.** /Dimas Alexandre Kliemann --Porto Alegre, 2008.

xv, 45 f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-graduação em Ciências Pneumológicas.

Título em inglês: *Candida* oesophagitis in a tertiary hospital: species distribution and risk factors for the infection.

1. *Candida* 2. oesophagitis 3. AIDS 4. Opportunistic infection 5. *Saccharomyces cerevisiae*

## **Dedico esse trabalho (e o mérito gerado):**

A todos os professores e mestres dos três tempos,  
sem os quais não haveria um caminho a seguir.

À minha esposa Clarice,  
pelo incentivo, exemplo e sobretudo pelo amor e compreensão.

A meus pais, Rui e Marlene, por ter me presenteado com esse nascimento humano  
precioso e por sempre estimularem meu estudo.

A minha querida irmã Michele,  
por toda ajuda, incentivo e pela imensa doçura.

A meus orientadores, Alessandro e Severo,  
pelo constante estímulo e pelo magnífico exemplo.

## **Agradecimentos:**

Ao Dr. Flávio de Mattos Oliveira, pelo suporte e auxílio em todas as fases do trabalho e pelo delicioso chá de maçã com canela.

Ao Maicon e à Thiane,  
pelo auxílio na difícil tarefa de colheita dos dados.

Ao Valério e novamente a Michele por todo trabalho nos testes de suscetibilidade aos antifúngicos.

A todos os amigos e funcionários do Laboratório de Micologia, em especial à Cecília, Luciana, Inajara e Ilva, pela ajuda durante as muitas fases do trabalho.

Aos colegas do Serviço de Atendimento Especializado, no Centro de Saúde Vila dos Comerciários, por terem ficado realizando minhas tarefas enquanto eu concluía a dissertação.

## Sumário

Dedicatória	i
Agradecimentos	ii
Sumário	iii
Resumo	v
<i>Abstract</i>	vii
Lista de siglas e abreviaturas	ix
1) INTRODUÇÃO	1
1.1) Esofagite fúngica	2
1.2) Candidose esofágica	3
1.2.1) Espécies de <i>Candida</i> implicadas na etiologia da esofagite	4
1.2.2) Quadro clínico	4
1.2.3) Epidemiologia da candidose esofágica no mundo	5
1.2.4) Epidemiologia da candidose esofágica no Brasil	6
2) JUSTIFICATIVA	8
3) OBJETIVOS	9
3.1) Objetivos gerais	9
3.2) Objetivos específicos	9
4) MATERIAIS E MÉTODOS	10
4.1) Delineamento do estudo	10
4.2) População do estudo	10
4.3) Local do estudo	10
4.4) Critérios de inclusão	11
4.4.1) Definições	11

4.4.2) Coleta de amostras	11
4.4.3) Processamento de amostras	12
4.5) Critérios de exclusão	12
4.5.1) Ausência de dados clínicos na revisão de prontuário	12
4.5.2) Ausência de identificação da espécie	12
4.5.3) Crescimento de fungos de gênero outro que <i>Candida</i>	12
4.6) Colheita dos dados	13
4.6.1) Variáveis demográficas	13
4.6.2) Variáveis clínicas	14
4.6.2.1) Condições predisponentes	14
4.6.2.2) Dados clínicos	15
4.7) Aspectos éticos	15
4.8) Análise estatística	15
5) ARTIGOS e TRABALHOS	17
5.1) Esofagite por <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	17
5.2) Candidose esofágica	25
5.3) Trabalho apresentado no 15º Congresso Brasileiro de Infectologia	35
6) CONSIDERAÇÕES FINAIS	36
7) ANEXOS	40
8) REFERÊNCIAS	41
9) BIBLIOGRAFIA CONSULTADA	45

## Resumo

**INTRODUÇÃO:** a incidência de esofagite fúngica tem se elevado nos últimos anos, com diversos casos sendo relatados em indivíduos sem qualquer fator de risco. Embora *Candida albicans* seja o principal agente etiológico da esofagite fúngica, outras espécies como *C. tropicalis*, *C. krusei* e *C. stellatoidea* têm sido implicadas como agentes etiológicos.

**OBJETIVO:** descrever as espécies de fungos causadores de esofagite em nosso centro durante um período de 18 meses; avaliar os fatores de risco para candidose esofágica; comparar as condições predisponentes para diferentes espécies de *Candida*; analisar a suscetibilidade das espécies às drogas antifúngicas e avaliar a prevalência de outros gêneros fúngicos em pacientes com esofagite

**MÉTODOS:** de janeiro de 2005 a julho de 2006, foram realizadas 21.248 endoscopias digestivas altas na Santa Casa Complexo Hospitalar (Porto Alegre, RS Brasil), sendo diagnosticada esofagite fúngica em 159 pacientes. Os espécimes clínicos obtidos através de biópsia ou escovado esofágico foram encaminhado para exame micológico direto e cultivo. A identificação das espécies foi realizada pela formação de tubo germinativo e através do sistema automatizado VITEK ID 32C (bioMérieux Marcy l'Etoile, França). Os testes de suscetibilidade ao fluconazol foram realizados utilizando ensaios de microdiluição, de acordo com a metodologia recomendada pelo CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*), documento M27-A.

**RESULTADOS:** A prevalência de candidose esofágica foi de 0,74% (n=158). *C. albicans* foi a espécie causadora da maioria das infecções (96,2%), seguida por *C. tropicalis* (2,5%), *C. lusitaniae* (0,6%) e *C. glabrata* (0,6%). Houve apenas um caso

(0,63%) de esofagite por outro gênero. Lesões orais compatíveis com candidose foram concomitantemente documentadas em 10,8% (n=17). Cerca de um quinto dos pacientes não teve qualquer fator de risco identificável para candidose esofágica. Exceto por um isolado de *Candida*, todos os demais foram considerados sensíveis ao fluconazol. Em função do pequeno número de pacientes infectados por espécies não-*C. albicans*, não foi possível determinar fatores de risco para estas infecções.

**CONCLUSÕES:** *C. albicans* foi o principal agente etiológico de esofagite fúngica, sendo que esofagite causada por outros gêneros de fungos foram pouco freqüentes. Resistência aos antifúngicos imidazólicos não foi observada.

**Palavras-chave:** Esofagite, Candidose, *Candida*, Aids.



## Abstract

**INTRODUCTION:** the incidence of fungal oesophagitis has increased in the last years, with many cases occurring in patients without any identifiable risk factor. Although *Candida albicans* is the main cause of fungal oesophagitis, other species such as *C. tropicalis*, *C. krusei* and *C. stellatoidea* have also been implicated.

**OBJETIVE:** to describe the fungal species causing oesophagitis in our medical centre over an 18-month period; to evaluate the risk factors for *Candida* oesophagitis; to describe predisposing conditions for oesophageal candidosis caused by different *Candida* species; to evaluate the prevalence of non-*C. albicans* species as the cause of fungal oesophagitis; and to analyse the susceptibility of *Candida* species to antifungal agents.

**METHODS:** During January 2005 and July 2006, a total of 21,248 upper gastroscopies were performed in Santa Casa Complexo Hospitalar (Porto Alegre, Brazil). Fungal oesophagitis was diagnosed in 159 patients. Samples were sent in saline solution to the mycology laboratory. The germ tube test was used to differentiate *C. albicans* from other *Candida* species, which were identified at the species level with ID 32C kit (bioMérieux Marcy l'Etoile, France). Susceptibility testing to antifungal drugs was performed by microdilution, according to the document M27-A (CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute).

**RESULTS:** The prevalence of *Candida* oesophagitis was 0.74% (n=158). The vast majority of infections were caused by *C. albicans* (96.2%), followed by *C. tropicalis* (2.5%), *C. lusitaniae* (0.6%) and *C. glabrata* (0.6%). All but one case of fungal oesophagitis were caused by *Candida* species. There were 81 women (51.3%) and 77 men (48.7%). Oral candidosis was diagnosed in 10.8% of patients (n=17). Around

one fifth of patients had no identifiable risk factors for oesophageal candidosis. All but one isolate were fluconazole-sensitive. Statistical analyses were hampered by the limited number of oesophagitis caused by non-*C. albicans* species.

**CONCLUSION:** *C. albicans* was to be the main aetiology of fungal oesophagitis in our medical centre, with other fungi being uncommonly implicated. Resistance to triazolic antimicrobial drugs was not observed.

**Keywords:** Oesophagitis; candidosis, *Candida*, AIDS.

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADA - *American Diabetes Association*

Aids – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

AIDS - *Acquired Immunodeficiency Syndrome*

CEDOP - Centro de Documentação e Prontuários

CLSI - *Clinical and Laboratory Standards Institute*

CMV - Citomegalovírus

EDA - Endoscopia Digestiva Alta

HAART - *Highly active antiretroviral therapy*

HIV - Vírus da Imunodeficiência Humana

SAP – Secreted Aspartic Proteinases

Obs.: Algumas abreviaturas, devido ao seu uso consagrado, foram mantidas de acordo com o original na língua inglesa.

## 1) INTRODUÇÃO

Fungos do gênero *Candida* são leveduras unicelulares dicotômicas que se reproduzem por brotamento, podendo crescer tanto na forma de levedura quanto de pseudo-hifa. As mais de 190 espécies conhecidas de *Candida* encontram-se amplamente distribuídos na natureza, podendo colonizar a pele ou o trato gastrointestinal de cerca de 20% dos adultos saudáveis [1-3]. Candidose é a principal infecção fúngica que acomete humanos, cujo espectro de manifestações clínicas pode variar de formas brandas (como infecções de mucosas) até apresentações graves e disseminadas como a candidemia (infecção de corrente sanguínea). Tais infecções têm crescido em importância nas últimas décadas, principalmente após o aumento do uso de antimicrobianos [4]. Recentemente, diversos estudos têm documentado a emergência das infecções causadas por espécies de *Candida* [5-7] e sítios anteriormente considerados raros têm agora sido incluídos na gama de possíveis locais de infecção por estes fungos. A epidemia de infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), o uso de modalidades terapêuticas avançadas para suporte da vida, transplante de órgãos e implantes de próteses também têm contribuído para a expansão das infecções por *Candida* [8, 9]. Embora *C. albicans* seja a espécie mais comumente implicada na etiologia destas infecções [10], outras espécies tais como *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. guilliermondii*, *C. parapslosis*, *C. dubliniensis* e *C. rugosa*, com resistência inata ou adquirida a pelo menos um agente antifúngico, estão sendo identificadas com frequência crescente na prática clínica [11-13]. Enquanto *C. albicans* é geralmente suscetível aos antimicóticos, cepas resistentes de *C. albicans* têm sido detectadas após uso prolongado de fluconazol em baixas doses [14, 15]. Desta forma, cresce a importância de se conhecer a

espécie de *Candida* causadora da infecção, bem como o perfil de sensibilidade às drogas antifúngicas.

Esofagite é uma inflamação da mucosa esofágica mais freqüentemente causada por condições não infecciosas, das quais o refluxo gastro-esofágico é a etiologia mais comum [1]. Outras condições também podem resultar em dano da mucosa esofágica, como esofagite induzida por cápsulas de medicamentos, mucosite causada por quimioterapia ou radioterapia, úlceras aftosas e lesão provocada pela ingestão de produtos químicos ácidos ou cáusticos. Entre as causas infecciosas mais prevalentes da esofagite destacam-se os vírus, em particular por citomegalovírus (CMV), *Herpes simplex*, *Varicela Zoster*, Epstein Barr e HIV, este último durante infecção aguda [16]. Outros agentes infecciosos menos freqüentes incluem micobactérias, *Cryptosporidium parvum* e agentes de actinomicetos.

### **1.1) Esofagite fúngica**

A esofagite fúngica ocorre principalmente em indivíduos com comprometimento da imunidade celular, mas também tem sido relatada em pacientes sem qualquer fator de risco. Sua importância reside na elevada freqüência com que ocorre em pacientes imunocomprometidos. É a principal doença definidora de Aids e sua prevalência varia de 10 a 16 % [17]. Em estudos de populações sem fatores de risco para candidose esofágica a prevalência da doença tem ficado abaixo de 1% [18] e em um trabalho com grupo controle em pacientes com infecção pelo HIV a prevalência foi de 25,3% nos casos (pacientes infectados pelo HIV) e 0,9% no grupo controle (pacientes sem infecção pelo HIV submetidos a EDA) [19].

Dentre as várias espécies de fungos agentes de esofagite, destacam-se aquelas pertencentes ao gênero *Candida*. Esofagite por *Candida* pode também

acontecer de modo concomitante com outras infecções, tais como *Herpes simplex*, CMV ou, raramente, *Mycobacterium tuberculosis* [16, 20-37]. Outras espécies fúngicas já relatadas como causadoras de esofagite fúngica incluem *Saccharomyces cerevisiae*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* e *Pneumocystis jirovecii* [16, 27, 28, 31, 32]. Fungos podem ser causa de esofagite tanto de forma primária como em associação com outros microorganismos [16].

## 1.2) Candidose esofágica

Candidose esofágica ou esofagite por *Candida* é uma infecção da mucosa esofágica causada por fungos do gênero *Candida*. Embora os primeiros relatos de lesões orais compatíveis com candidose datem da época de Hipócrates e Galeno, a primeira descrição de candidose esofágica foi, provavelmente, a de Langenbeck, em novembro de 1839, no artigo intitulado *Finding of fungi on the mucous membrane of the gullet typhoid fever corpse*, em que ele postula um fungo como agente etiológico potencial da doença [38]. Na atualidade, esta doença é uma das infecções oportunistas mais comuns em pacientes com alteração do sistema imune, comumente ocorrendo em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) [39, 40]. Embora anteriormente considerada rara, candidose esofágica tem sido diagnosticada com uma frequência crescente desde o advento da endoscopia digestiva alta (EDA) [41, 42].

Os mecanismos de defesa do hospedeiro têm papel crucial na epidemiologia destas infecções e as condições predisponentes para o desenvolvimento de candidose esofágica incluem uso de inibidores da bomba de prótons [43], antagonistas dos receptores H2 [44-46], vagotomia prévia [47-49]; uso de antibióticos [50, 51]; corticosteróides [3, 45], tanto inalados quanto sistêmicos;

alterações funcionais ou obstrução mecânica do esôfago [42, 51]; doenças endócrinas como diabetes melito, hipotireoidismo e hipoparatiroidismo [41, 51], bem como desnutrição, alcoolismo e idade avançada [42, 52, 53]. Candidose esofágica também tem sido descrita em pessoas saudáveis, embora o mecanismo da infecção não seja bem conhecido [54, 55]. Embora ainda pouco explorados, fatores genéticos podem estar implicados na gênese de muitas destas infecções. Recentemente, a expressão de um gene familiar que codifica proteinases aspárticas secretadas (SAP's) dentro do organismo do fungo tem sido demonstrada quando ele invade a parede do esôfago, sugerindo um papel do gene SAP na patogênese da esofagite [56].

### **1.2.1) Espécies de *Candida* implicadas na etiologia da esofagite**

Apesar de existirem mais de 190 espécies de *Candida* [57], menos de metade dessas foram isolados de espécimes clínicos. No esôfago, *C. albicans* é o microrganismo mais freqüentemente isolado, seguido por *C. dubliniensis*, *C. glabrata*, *C. krusei* e *C. tropicalis*. Apesar do quadro clínico da candidose esofágica ser praticamente idêntico independente de qual a espécie de *Candida* é o agente etiológico, elas diferem quanto à sensibilidade aos antifúngicos e patogenicidade; enquanto algumas espécies de *Candida* são intrinsecamente resistentes a antifúngicos triazólicos, outras mostram-se sensíveis ou respondem apenas a doses elevadas destes compostos (particularmente *C. glabrata*, que apresenta reduzida sensibilidade a todos os triazólicos). Estes dados realçam a importância da correta identificação da espécie, principalmente nos casos recorrentes ou refratários ao tratamento de primeira escolha.

Trabalhos recentes têm alertado sobre a modificação na epidemiologia das infecções por *Candida*, principalmente nas infecções de corrente sanguínea [7], com um aumento na prevalência de espécies de *Candida* não-*C. albicans* [5]. *C. glabrata* tem mostrado marcada variação em prevalência entre as diferentes regiões do mundo, reforçando a importância de estudos epidemiológicos locais.

### **1.2.2) Quadro clínico**

A maioria dos pacientes com esofagite relata odinofagia ou disfagia, descrevendo-as como uma dificuldade em engolir ou uma sensação de obstrução, tanto subesternal, epigástrica ou na garganta [58]. A dor pode ser exacerbada pela ingestão de líquidos ácidos ou pela eructação. Náuseas, vômitos e conseqüente desidratação, também podem estar presentes. Manifestações incomuns incluem soluços e hemorragia digestiva alta [58]. Entre 20 e 50% dos pacientes com candidose esofágica podem ser assintomáticos [59]. A presença de lesões orais freqüentemente sugere a presença de candidose esofágica, principalmente em pacientes com Aids. Candidose oral é vista em até 2/3 dos pacientes com Aids e candidose esofágica [45], sendo que a presença de lesões orais associada com sintomas esofágicos possui um valor preditivo positivo maior que 70% para esofagite por *Candida*. Porém, candidose esofágica pode ocorrer sem acometimento oral [60-63]. Exceto por casos raros de estenose e perfuração do esôfago, candidose esofágica não costuma se associar com complicações clínicas.

### **1.2.3) Epidemiologia da candidose esofágica no mundo**

A maior parte dos estudos avaliando a epidemiologia, distribuição e perfil de suscetibilidade aos antifúngicos das espécies de *Candida* têm focado em amostras de sangue [9, 64-73] e de secreção orais. Poucos estudos foram conduzidos no



intuito de especificamente avaliar pacientes com candidose esofágica. Em estudo realizado em Buenos Aires, Olmos *et al.* relataram que candidose esofágica foi diagnosticada em 25,3% dos pacientes infectados pelo HIV submetidos a EDA, comparados com uma prevalência de 0,9% em pacientes não infectados pelo HIV [19]. Neste estudo, *C. albicans* foi a espécie mais freqüentemente isolada (93,5%). Infecções mistas foram comumente diagnosticadas, incluindo a combinação de *C. albicans* com *C. glabrata* (16,1%), *C. tropicalis* (9,7%), *C. tropicalis* (3,2%) e *C. parapsilosis* (3,2%). Com relação à suscetibilidade aos antifúngicos, quatro cepas foram consideradas sensível dose-dependente (uma de *C. albicans* e três de *C. glabrata*), tendo ocorrido 2 casos de resistência ao fluconazol (um de *C. albicans* e outro de *C. glabrata*). Em estudo realizado no sudeste da Índia, Badarinarayanan *et al.* relataram que 85,5% dos casos de candidose esofágica em indivíduos sem imunossupressão evidente foram devidos a *C. albicans*, seguido de *C. tropicalis* (8,9%) e *Candida* spp. (4,0%)[44]. Na América Latina, Cortes e colaboradores publicaram em 2004 um estudo com 10 pacientes imunocompetentes apresentando candidose esofágica, embora dados microbiológicos das amostras esofágicas não tenham sido revelados [74].

#### **1.2.4) Epidemiologia da candidose esofágica no Brasil**

No Brasil não existem estudos epidemiológicos publicados em candidose esofágica. Há, entretanto, estudos em que isolados de mucosa oral ou orofaríngea foram avaliados. Sant'Ana *et al.*, em trabalho multicêntrico publicado em 2002, reportaram a seguinte distribuição de espécies de *Candida* em pacientes infectados pelo HIV com candidose oral: *C. albicans* 91,0% (sendo 70% do sorotipo A), *C. glabrata* 3,8%, *C. tropicalis* 3%, *C. parapsilosis* 0,8%, *C. krusei* 0,8% [75]. Desses

isolados, 11% apresentaram resistência ou sensibilidade dependente ao fluconazol. Já em 2004, Melo *et al.* relatou em pacientes infectados pelo HIV a seguinte distribuição de espécies de fungos do gênero *Candida* de isolados de mucosa oral: *C. albicans* 57,8%, *C. krusei* 7,5%, *C. lusitaniae* 5,2%, *C. tropicalis* 4,6%, *C. parapsilosis* 4,6%, *C. glabrata* 2,8%, *C. kefyr* 1,7%, *C. guilliermondii* 1,7%, *C. intermedia* 1,1% e *C. norvegensis* 0,5%. Com relação à suscetibilidade aos antifúngicos, 23 isolados de *C. albicans* e 13 de *Candida não-C. albicans* apresentaram baixa suscetibilidade ao fluconazol [76]. Em 2006, Atique apresentou em sua dissertação de mestrado prevalência de 29% de espécies de não-*C. albicans* em isolados de mucosa orofaríngea de pacientes infectados pelo HIV, sendo a resistência ao fluconazol de 35,5% nas espécies de *C. albicans* e de 51,6% nas espécies de *Candida não-C. albicans*.

## **2) JUSTIFICATIVA**

Mudanças significativas ocorridas na terapêutica nos últimos anos alteraram o prognóstico de várias doenças, incluindo Aids e neoplasias hematológicas. Ainda, marcados avanços têm sido observados nas áreas de transplantes de órgãos sólidos e de células hematopoiéticas. Tais mudanças trouxeram novas co-morbidades e condições associadas a imunossupressão, o que facilitou a ocorrência de infecções oportunistas. Entre elas, a candidose esofágica destaca-se pela prevalência. Este estudo se justifica face à escassez de dados presentes na literatura quanto ao agente etiológico, bem como à suscetibilidade às drogas antifúngicas.

### **3) OBJETIVOS**

#### **3.1) OBJETIVOS GERAIS**

1. Verificar as espécies de *Candida* responsáveis pelos episódios de candidose esofágica.

#### **3.2) OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Avaliar a prevalência de candidose esofágica por espécies não-*Candida albicans*;
2. Avaliar os fatores de risco para candidose esofágica;
3. Analisar a suscetibilidade das diferentes espécies de *Candida* causadoras de esofagite ao fluconazol
4. Verificar as doenças de base mais prevalentes entre os pacientes com candidose esofágica;
5. Descrever outros agentes etiológicos implicados na esofagite fúngica.

## **4) MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1) Delineamento do estudo**

Estudo observacional do tipo transversal retrospectivo.

### **4.2) População do estudo**

Foram incluídos todos os casos consecutivos de candidose esofágica diagnosticados no Laboratório de Micologia do Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre no período entre 01 de janeiro de 2005 e 30 de julho de 2006.

### **4.3) Local do estudo**

A Santa Casa de Porto Alegre é um complexo hospitalar de atendimento terciário composto por sete hospitais, que ao todo somam mais de 1.100 leitos, 133 dos quais são de terapia intensiva. Ocorrem na instituição 52.000 internações e 708.000 consultas ambulatoriais por ano. Possui mais de 200 anos de existência, servindo como hospital-escola à Universidade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre. A população atendida no Complexo Hospitalar Santa Casa é formada por pessoas com cobertura de planos de saúde privados, atendimentos particulares e por usuários do Sistema Único de Saúde (SUS), estes provenientes principalmente da região metropolitana de Porto Alegre e que se constituem de pessoas com renda familiar baixa, sem cobertura por outro plano de saúde. A proporção estimada de atendimentos entre SUS e convênios (incluindo particulares) é de 60% e 40%, respectivamente. Há, entretanto, outra parcela de pacientes que utiliza os serviços desse hospital em função da complexidade do atendimento que necessitam

(transplantes, tratamento quimio ou radioterápico, ou co-morbidades múltiplas de alta gravidade) e são oriundas de todas as partes do estado e algumas de fora do Rio Grande do Sul.

#### **4.4) Critérios de inclusão**

Foram incluídos no estudo todos os pacientes com diagnóstico clínico e micológico de esofagite fúngica submetidos a EDA no Complexo Hospitalar Santa Casa no período entre 01 de janeiro de 2005 e 30 de julho de 2006.

##### **4.4.1) Definições**

Esofagite fúngica foi definida como a presença de elementos fúngicos no escovado esofágico ou em biópsia de esôfago realizadas durante EDA em que eram visualizadas placas brancacentas, esparsas ou coalescentes, recobrimdo a mucosa esofágica.

##### **4.4.2) Coleta de amostras**

Após a visualização endoscópica, a mucosa foi escovada ou submetida a biópsia, sendo o material imerso em solução fisiológica a 0,9% e enviado ao laboratório de micologia para microscopia e cultivo em meio de ágar Sabouraud com cloranfenicol. Tanto o exame micológico direto, em que estavam presentes blastoconídios, pseudo-hifas e hifas hialinas sugestivas de *Candida* spp., ou os exames anatomo-patológicos em que eram identificados estes elementos fúngicos foram considerados na análise.

#### **4.4.3) Processamento das amostras**

A seguir as colônias de leveduras foram identificadas pela formação de tubo germinativo em soro humano depois de 2-3 h de incubação a 37°C e através do sistema automatizado VITEK ID 32C (bioMérieux Marcy l'Etoile, France).

Espécies de isolados não-*C. albicans* foram identificados através de testes bioquímicos, utilizando-se o sistema comercial ID 32C, bioMérieux Marcy l'Etoile, França. Os testes de suscetibilidade aos antifúngicos foram realizados utilizando-se ensaios de microdiluição de acordo com a metodologia recomendada pelo CLSI, documento M27-A [77].

#### **4.5) Critérios de exclusão**

##### **4.5.1) Ausência de dados clínicos na revisão de prontuários**

Quatro pacientes foram excluídos do estudo porque não foi possível colher os dados clínicos, pois seus prontuários estavam incompletos e não havia as informações necessárias para adequada avaliação.

##### **4.5.2) Ausência de identificação da espécie**

Todos os pacientes cujo cultivo tenha revelado crescimento de elementos fúngicos, mas que por qualquer motivo não tenha sido possível identificar a espécie, foram excluídos do estudo. Esta decisão visou não incluir no estudo pacientes com esofagite por leveduras outras que as do gênero *Candida*.

##### **4.5.3) Crescimento de outros fungos que não do gênero *Candida***

Um paciente com esofagite foi excluído da avaliação dos fatores de risco porque o cultivo revelou infecção por *Saccharomyces cerevisiae*. Este caso foi

apresentado de modo distinto em forma de relato de caso (já aceito para publicação, conforme documento em anexo).

#### **4.6) Colheita dos dados**

Os registros médicos foram revisados retrospectivamente para identificação de fatores de risco.

Os casos de candidose esofágica deste estudo foram obtidos através do Laboratório de Micologia Clínica do Complexo Hospitalar da Santa Casa de Porto Alegre. Rotineiramente, todas as biópsias ou escovados de mucosa esofágica de pacientes que apresentem endoscopia digestiva alta sugestiva de candidose (placas brancacentas, esparsas ou coalescentes, recobrando a mucosa esofágica) são enviadas ao Laboratório de Micologia para exame micológico direto e cultivo.

Os prontuários dos pacientes com esofagite por *Candida* foram obtidos junto ao Arquivo Médico da Instituição (CEDOP). Após criteriosa revisão, os dados de interesse foram registrados em instrumento padronizado (ver anexos – Instrumento de colheita dos dados). A colheita foi feita pelo investigador principal e por dois acadêmicos de medicina treinados para a função e supervisionados pelo primeiro.

Foram registradas no instrumento as variáveis de interesse presentes nos 30 dias que antecederam a data da endoscopia em cada paciente incluído. Abaixo, relacionam-se as variáveis revistas no prontuário médico.

##### **4.6.1) Variáveis demográficas**

- Sexo (masculino ou feminino);
- Idade (medida em anos);
- Diagnósticos secundários (doenças de base);



## **4.6.2) Variáveis clínicas**

### **4.6.2.1) Condições predisponentes**

Foram avaliadas a presença dos seguintes diagnósticos prévios (ou estabelecidos na internação): diabetes melito, HIV (incluindo contagem de células CD<sub>4</sub> - ou, na ausência desta, o número total de linfócitos), neoplasia (especificando o tipo), uso de imunossupressor ou corticóide (especificando o tipo, o tempo de uso e a dose), ou outra condição clínica relevante.

Os critérios utilizados para se considerar um paciente como portador de diabetes melito foram os mesmos da ADA (*American Diabetes Association*). Para fins desta determinação, foi utilizada a glicemia mais próxima à data da realização do procedimento endoscópico, até um período retrospectivo de 7 dias.

Com relação à infecção pelo HIV, foi considerado soropositivo o paciente que preencheu os critérios estabelecidos na portaria 59/03 do Ministério da Saúde do Brasil, ou seja, apresentar dois testes sorológicos com resultados reagentes em duas amostras de sangue colhidos em momentos diferentes e pelo menos um teste confirmatório positivo para detecção de HIV 1 ou 2. Foram considerados a contagem de linfócitos T CD4 realizadas até 2 meses prévios a data da endoscopia em que foi realizada a biópsia esofágica.

O diagnóstico da doença neoplásica foi feito por exame anatomopatológico e o tratamento empregado considerado foi aquele que o paciente foi submetido até o momento do isolamento da espécie de *Candida* em biópsia esofágica. Foram levados em conta as drogas utilizadas, doses e números de sessões de quimioterapia, e a dose de radiação e número de sessões utilizadas na radioterapia.

Os agentes imunossupressores foram analisados levando-se em conta o tempo de uso, a dose e a droga utilizada. Com relação ao corticosteróides, foi feita a transformação para a dose equivalente de prednisona, a fim de uniformizar a análise.

#### **4.6.2.2) Dados clínicos**

A terapia antimicrobiana foi avaliada em função do número de antimicrobianos usados, do tempo de uso e da dose de cada fármaco. Foi documentada a presença de profilaxia com fluconazol (incluindo tempo e o período de uso em relação à data da realização da biópsia esofágica). Foi também avaliada a presença de neutropenia, definida como contagem de neutrófilos abaixo de 1000 células/mm<sup>3</sup>.

Em relação aos tratamentos empregados antes da data de inclusão no estudo, foi considerado o uso de anfotericina B, antifúngicos orais, corticoterapia ou quimioterapia.

#### **4.7) Aspectos éticos**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, protocolo nº 1000/05, em março de 2005.

#### **4.8) Análise estatística**

Estatística descritiva foi utilizada para a apresentação dos dados. O teste do qui-quadrado de Pearson foi utilizado para avaliar a associação entre variáveis qualitativas, e o teste exato de Fisher foi empregado quando o número esperado de observações foi < 5. Para a comparação de variáveis quantitativas, foi empregado o teste Mann-Whitney, quando a normalidade dos dados não pôde ser obtida a

despeito de transformação logarítmica. Variáveis quantitativas de distribuição normal foram avaliadas através da comparação de médias (Teste T de Student). O nível de significância bilateral para a detecção de diferenças foi de 5%. A análise dos dados foi feita com auxílio do programa *SPSS for Windows*, versão 11.5.

## 5) ARTIGOS E TRABALHOS

### 5.1) Esofagite por *Saccharomyces cerevisiae*

(Artigo aceito para publicação no *Brazilian Journal of Infectious Diseases*)

*Saccharomyces cerevisiae* oesophagitis in a patient with oesophageal carcinoma

Authors: Dimas Alexandre Kliemann,<sup>1</sup> Alessandro Comarú Pasqualotto,<sup>2</sup> Luis Carlos Severo<sup>1,3,4\*</sup>

Short title: *Saccharomyces cerevisiae* oesophagitis

<sup>1</sup> Post-graduation Program in Pulmonary Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.

<sup>2</sup> School of Medicine, The University of Manchester, United Kingdom.

<sup>3</sup> Mycology Laboratory, Porto Alegre, Brazil.

<sup>4</sup> Adjunct Professor at the Department of Internal Medicine, UFRGS, Brazil. Researcher for the CNPq (level 1B).

\* *Address for correspondence:* Luis Carlos Severo. Mycology Laboratory, Hospital Santa Rita, Santa Casa Complexo-Hospitalar, Porto Alegre, Brazil. CEP: 90020 090. Phone: 55 51 3214-8435. E-mail: severo@santacasa.tche.br

## Abstract

*Saccharomyces* species are emerging opportunistic fungal pathogens causing mostly blood stream infections in association to ingestion of probiotics. *Saccharomyces* oesophagitis is a rare condition which has been described so far in only two publications. Here we report that a patient with oesophageal carcinoma was diagnosed with *Saccharomyces* oesophagitis and treated with fluconazole. The clinical picture was indistinguishable from *Candida* oesophagitis. The isolate tested susceptible to fluconazole by CLSI M27-A and disk diffusion methods. In contrast to cases of fungaemia, *Saccharomyces* oesophagitis does not seem to follow probiotic use. Due to the potential for antifungal resistance amongst emergent fungal pathogens, proper mycological identification at the species level seems mandatory.

Key words: Opportunistic Infections; esophagitis; *Saccharomyces*; yeasts; probiotics; cancer.

## Introduction

*Saccharomyces* species are well-known ubiquitous ascomycetous yeasts used in the food business, including baking and brewing industry. Additionally, *Saccharomyces* spp. have also been used as nutritional supplement and administered to treat antibiotic-associated diarrhoea [1]. Although these fungi are considered colonisers of the human mucosae [2], a growing number of reports have linked *Saccharomyces cerevisiae* to human infections, as an opportunistic agent.

Fungaemia seems to be the most frequent manifestation of *Saccharomyces* infection in humans. Contaminated catheters have also been repeatedly implicated but *Saccharomyces* oesophagitis is a rare disease. Here we describe a case of *Saccharomyces* oesophagitis affecting a patient with oesophageal carcinoma. Differently from other reports, all the criteria proposed by Konecny *et al.* to differentiate colonisation from infection were fulfilled for this case [3].

## Case Report

A 47 year-old man was admitted to the hospital complaining of a 3-month history of progressive dysphagia and weight loss. He gave a history of retrosternal pain, nausea, poor appetite, and dyspnoea. During hospital stay a single febrile peak was documented (38°C). Computed tomography of the chest revealed a dilated oesophagus with a residual liquid content extending to beyond the epiphrenic segment. Thickness of the oesophageal wall was observed, with associated oesophageal obstruction. Oesophagogastroduodenoscopy revealed an exophytic lesion in the upper third of the oesophagus which blocked progression of the endoscope. The mucosa proximal to the vegetant lesion showed white plaques

resembling *Candida* oesophagitis. A biopsy was performed, and histopathology studies revealed the presence of a moderately differentiated epidermoid carcinoma of the oesophagus. In addition to acanthosis and focal areas of necrosis, hyaline hyphae were also seen. Direct mycological examination showed the presence of yeasts, and fungal culture on Sabouraud-Cloranfenicol at 25°C revealed growth of *S. cerevisiae*. The fungus was identified at the species level using ID 32C system (bioMérieux Marcy l'Etoile, France). The isolate was susceptible to fluconazole at MIC 0.125 µg/ml (CLSI reference broth microdilution method M27-A). By a disk diffusion assay, the halo diameter produced by fluconazole was >30 mm. A 7-day course of fluconazole 400 mg/daily resulted in remission of clinical symptoms (i.e., retrosternal pain, nausea and dyspnoea). The patient was discharged from the hospital with a plan of further oesophagectomy but he died 7 days after left the hospital. Autopsy was not performed.

## Discussion

*Saccharomyces* oesophagitis is a rare disease, reported so far in only two publications. Eng *et al.* [4] reported in 1984 that a patient with Waldenstrom's macroglobulinemia had a mixed oesophageal infection caused by *S. cerevisiae* and *Candida albicans*. The patient received no antifungal therapy and died of causes other than the *Saccharomyces* infection two days after the diagnosis. In another report [3], an HIV-infected patient with *Saccharomyces* oesophagitis was successfully treated with fluconazole. However no details about sampling procedures and histopathological results were given. The isolate was found to be resistant to itraconazole and showed a high MIC for fluconazole (8 µg/ml). Similarly to our

patient, none of the previous reports associated *Saccharomyces* oesophagitis with the use of probiotics.

*S. cerevisiae* has been increasingly implicated as a human opportunistic pathogen. This probably results not only from improvements in the laboratorial techniques allowing identification of fungi at the species level, but also from the growing clinical experience achieved in the last decades in the recognition of fungal infections. Moreover, humans are progressively more exposed to *S. cerevisiae* by oral ingestion, believed to be of great nutritional value.

Although *S. cerevisiae* can only colonise the oesophageal mucosa without causing infection, the patient described in this report presented all four criteria suggested by Konecny *et al.* to differentiate colonisation from infection [3]. These are: presence of clinical symptoms, histopathological evidence for tissue invasion, absence of other organisms recovered in culture, and therapy based on susceptibility tests. In both two previous cases of *S. cerevisiae* oesophagitis these criteria were not completely fulfilled [3,4], therefore the differentiation between colonisation and infection was not possible.

Due mainly to the low frequency of *Saccharomyces* infections, the best therapeutic approach has not been yet defined. While *S. cerevisiae* has been consistently susceptible to both amphotericin B (MICs of 0.5-1 µg/ml) and flucytosine (0.25 µg/ml), different rates of resistance to fluconazole and itraconazole have been reported [6,7]. Resistant strains of *Saccharomyces* species can emerge in units where fluconazole is extensively used [5]. Both posaconazole and voriconazole have been reported to have good *in vitro* activity against this fungus [7,8]. Although the isolate recovered from our patient was susceptible *in vitro* to fluconazole, it should be



noted that neither the CLSI nor the disk diffusion method have been formally approved for testing *S. cerevisiae* susceptibility.

In a recent review of the literature [9], 60 cases of *Saccharomyces* fungaemia were found. Interestingly, the majority of cases (54.6%) followed the use of probiotics by a median time of 10 days. It is also of interest that in this review only 3 patients were healthy before the bloodstream infection (2 had self-inflicted fungaemia and 1 patient ingested large quantities of brewer's yeast as a nutritional supplement). Other clinical syndromes associated with *Saccharomyces* infection include endocarditis, aortic graft infection, tracheobronchitis, pneumonia, empyema, liver abscess, peritonitis, vaginitis, urinary tract infection, fever of unknown origin, and cellulites [9].

In conclusion, although *S. cerevisiae* is a rare aetiology of oesophagitis, this opportunistic organism should not be dismissed as non-pathogenic if the presence of the criteria suggested by Konecny *et al.* Since the clinical picture of *Saccharomyces* oesophagitis is indistinguishable from oesophagitis caused by other pathogens, a search for the aetiological agent seems worthy. The emergence of new fungal pathogens in cases of oesophagitis – particularly those with reduced susceptibility to azole antifungals – reinforces the importance of mycological examination of these samples.

#### Acknowledgments

Dr Pasqualotto receives financial support from CAPES (Brazilian government). We thank Dr Valério de Aquino for providing susceptibility results.

## References

1. Billoo A.G., Memon M.A., Khaskheli S.A., Murtaza G., Iqbal K., Saeed S.M., *et al.* Role of a probiotic (*Saccharomyces boulardii*) in management and prevention of diarrhoea. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4557-60.
2. Salonen J.H., Richardson M.D., Gallacher K., *et al.* Fungal colonization of haematological patients receiving cytotoxic chemotherapy: emergence of azole-resistant *Saccharomyces cerevisiae*. *J Hosp Infect* 2000; 45: 293-301.
3. Konecny P., Drummond F.M., Tish K.N., Tapsall J.W. *Saccharomyces cerevisiae* oesophagitis in an HIV-infected patient. *Int J STD AIDS* 1999; 10: 821-2.
4. Eng R.H., Drehmel R., Smith S.M., Goldstein E.J. *Saccharomyces cerevisiae* infections in man. *Sabouraudia* 1984; 22: 403-7.
5. Tiballi R.N., Spiegel J.E., Zarins L.T., Kauffman C.A. *Saccharomyces cerevisiae* infections and antifungal susceptibility studies by colorimetric and broth macrodilution methods. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1995; 23: 135-40.
6. Richter S.S., Galask R.P., Messer S.A., Hollis R.J., Diekema D.J., *et al.* Antifungal susceptibilities of *Candida* species causing vulvovaginitis and epidemiology of recurrent cases. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 2155-62.
7. Swinne D., Watelle M., Van der Flaes M., Nolard N. In vitro activities of voriconazole (UK-109, 496), fluconazole, itraconazole and amphotericin B against 132 non-*albicans* bloodstream yeast isolates (CANARI study). *Mycoses* 2004; 47:177–83.
8. Pfaller M.A., Messer S., Jones R.N. Activity of a new triazole, Sch 56592, compared with those of four other antifungal agents tested against clinical isolates of *Candida* spp. and *Saccharomyces cerevisiae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:233-5.

9. Munoz P., Bouza E., Cuenca-Estrella M., Eiros J.M., Perez M.J., et al. *Saccharomyces cerevisiae* fungemia: an emerging infectious disease. Clin Infect Dis 2005; 40: 1625-34.

## **5.2) Candidose esofágica**

**(artigo publicado na Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo nº 50 (5) 261-263, September-October 2008).**

## ORIGINAL ARTICLE

# **CANDIDA OESOPHAGITIS: SPECIES DISTRIBUTION AND RISK FACTORS FOR THE INFECTION**

Dimas Alexandre KLIEMANN(1), Alessandro Comarú PASQUALOTTO(1,2), Maicon FALAVIGNA(3),  
Thiane GIARETTA(4) & Luiz Carlos SEVERO(1,4,5)

(1) Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

(2) Pesquisador nível 2 do CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico), Brasil.

(3) Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, Brasil.

(4) Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre, Brasil.

(5) Pesquisador nível 1 B do CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico), Brasil.

**Correspondence to: Dr. Luiz Carlos Severo. Laboratório de Micologia/Santa Casa Complexo Hospitalar. Rua Anne Dias 285, 90020-090 Porto Alegre, RS, Brazil. Tel: +55 51 32148409. E-mail: severo@santacasa.tche.br**

## SUMMARY

Although *Candida albicans* is the main cause of fungal oesophagitis, other species such as *C. tropicalis*, *C. krusei* and *C. stellatoidea* have also been implicated. Several studies have identified risk factors for *C. albicans* oesophagitis. However, data for non-*C. albicans* species are still scant. The aim of this study was to determine the aetiology of *Candida* oesophagitis in our medical centre over an 18-month period. Additionally, we aimed to investigate predisposing conditions for oesophageal candidosis caused by different *Candida* species. A total of 21,248 upper gastroscopies were performed in Santa Casa Complexo Hospitalar between January 2005 and July 2006. The prevalence of *Candida* oesophagitis was 0.74% (n=158). *C. albicans* caused the vast majority of infections (96.2%), followed by *C. tropicalis* (2.5%), *C. lusitaniae* (0.6%) and *C. glabrata* (0.6%). There were 81 women (51.3%) and 77 men (48.7%). No case of mixed infection occurred. Concomitant oral candidosis was documented for 10.8% (n=17). Most of cases (55.1%) involved outpatients. Around one fifth of patients in our cohort had no identifiable risk factors for oesophageal candidosis (20.8%). Since nearly all infections were caused by *C. albicans* we were not able to determine risk factors for oesophagitis caused by other *Candida* species.

**Keywords:** Candida; Opportunistic infections; Esophagitis; Endoscopy; risk factors; Yeasts.

## INTRODUCTION

*Candida* species are the most common agents of fungal oesophagitis. While this is usually caused by *C. albicans*<sup>21</sup>, other species such as *C. tropicalis*, *C. krusei* and *C. stellatoidea* have also been involved<sup>16</sup>. Risk factors for *Candida* oesophagitis have been documented in several series. These include pharmacological suppression of gastric acid production<sup>1,2,13</sup>, use of antibiotics<sup>24,28</sup>, previous vagotomy<sup>4,7,8</sup>, functional or mechanical oesophageal abnormalities<sup>28,30</sup>, and endocrine diseases such as diabetes mellitus, hypothyroidism and hypoparathyroidism<sup>11,18</sup>. Malnutrition, alcoholism, advanced age<sup>26,27,28</sup>, and therapy with corticosteroids – either systemic or inhaled – has also been implicated<sup>2,22</sup>. However, there are very limited data from Brazilian patients. In addition, very little is known for infections caused by species other than *C. albicans*. This study aims to document the species distribution in patients with *Candida* oesophagitis over an 18-month period (2005-2006), in a single medical centre. We were particularly interested in the comparison of risk factors for oesophageal candidosis amongst patients infected by different *Candida* species.

## MATERIAL AND METHODS

This study was performed between January 2005 and July 2006 at Santa Casa Complexo Hospitalar, an university tertiary hospital with 1,200 beds located in Porto Alegre, Southern Brazil. Oesophageal candidosis was defined by the recovery of *Candida* species from either oesophageal brushing or a biopsy of the oesophagus performed during upper gastroscopy. Oesophageal candidosis was endoscopically confirmed in the presence of typical sparse or coalescent white plates covering the oesophageal mucosa. Only cases of endoscopically-confirmed *Candida* oesophagitis were included, so patients considered to be only colonized by *Candida* species were excluded. Since this was a retrospective study, neither clinical symptoms nor the reason for performing endoscopy were evaluated. All samples obtained endoscopically were sent in saline solution to the mycology laboratory. The germ tube test was used to differentiate *C. albicans* from other *Candida* species, which were in turn identified with ID 32C (bioMerieux Marcy l'Etoile, France).

Medical records of patients with *Candida* oesophagitis were reviewed to identify potential risk factors for the infection, presented in the 30 days preceding the endoscopic procedure. Chronic therapy with corticosteroids was considered when patients were in use of 20 mg of prednisone of equivalent for >14 days.

Statistical analysis was performed with SPSS software. Categorical variables were compared using the chi-square and the Fisher's exact tests, and p values  $\leq 0.05$  were considered statistically significant. The study received ethical approval by the hospital's research ethic board (protocol number 1000/05).

## RESULTS

During the period of study 21,248 upper gastrointestinal endoscopies were performed in our medical centre. The prevalence of fungal oesophagitis was 0.8% (n=163). Five patients were excluded – four due to lack of clinical data and one because the infection was caused by *Saccharomyces cerevisiae*. The vast majority of infections for the remaining 158 patients were caused by *C. albicans* (96.2%), followed by *C. tropicalis* (2.5%), *C. lusitaniae* (0.6%) and *C. glabrata* (0.6%). There were 81 women (51.3%) and 77 men (48.7%). All patients were adults, with ages ranging from 21-88 years old (mean 57.4; standard deviation 16.7 years). No case of mixed fungal infection occurred. Concomitant oral candidosis was documented for 10.8% (n=17). Most of cases (55.1%) involved outpatients.

The majority of patients (79.2%) had at least one identifiable risk factor for oesophageal candidosis. Median number of risk factors per patient was 1.0 (range, 1-6). As shown in Table 1, no difference was observed in the distribution of risk factors for oesophageal candidosis when *Candida* species were considered.

## DISCUSSION

The prevalence of fungal oesophagitis in this study involving 21,248 patients submitted to upper gastrointestinal endoscopy was 0.77%. Similar frequencies have been reported in other series<sup>14,17,25</sup> We observed in our study that virtually all cases of fungal oesophagitis were caused by *Candida* species, with one rare case due to *S. cerevisiae*.

Although oesophageal candidosis is a common opportunistic infection in patients infected by the human immunodeficiency virus (HIV)<sup>23</sup>, the vast majority of patients in our series (93.7%) were not infected by this virus. Since this was a retrospective study, the importance of this variable might be underestimated. However, other authors have demonstrated a marked reduction in the prevalence of oesophageal candidosis in HIV patients over the last decade, justified by the immunological benefit obtained from antiretroviral therapy<sup>10,15,19</sup>.

Around one fifth of patients in our cohort had no identifiable risk factors for oesophageal candidosis (20.8%). It has been demonstrated that oesophageal candidosis can occur in healthy individuals<sup>14</sup>. Still, the mechanisms of infection in these patients are not clear<sup>6,16</sup>. *Candida* species are known to colonise the oesophagus of 20% of healthy adults<sup>12,22</sup>. In the series by Mimidis *et al*, 36% of patients had no evident risk factor for oesophageal candidosis<sup>14</sup>. Interestingly, we observed that 50% of patients infected by species other than *C. albicans* showed no evident predisposing condition for the infection. Due to the limited number of patients with non-*C. albicans* infection (n=6), we were not able to show any difference of statistical significance.



The clinical or biological importance of this, however, is unknown. In addition it should be noted that, due to the retrospective nature of our study, some data may be missing. In particular, immunological or endocrine conditions predisposing patients to chronic mucocutaneous candidosis were not systematically investigated<sup>20</sup>.

In conclusion, we found *C. albicans* to be the main aetiology of fungal oesophagitis in our medical centre. Most of patients had one evident predisposing condition for *Candida* oesophagitis, and HIV infection was quite uncommon. The occurrence of non-*C. albicans* infections in patients with no obvious risk factors for these conditions deserves further investigation.

## RESUMO

### **Esofagite por *Candida*: distribuição da espécie e fatores de risco para a infecção**

Embora *Candida albicans* seja a principal causa de esofagite fúngica, outras espécies como *C. tropicalis*, *C. krusei* e *C. stellatoidea* também tem sido implicadas. O objetivo desse estudo foi descrever espécies causadoras de esofagite fúngica em nosso centro durante um período de 18 meses, além de comparar condições predisponentes para candidose esofágica causadas por diferentes espécies de *Candida*. De Janeiro de 2005 a julho de 2006, 21.248 endoscopias digestivas altas foram realizadas no Complexo Hospitalar Santa Casa (Porto Alegre, Brasil). A prevalência de esofagite por *Candida* foi de 0,74% (n=158). *C. albicans* foi a causadora da maioria das infecções (96,2%), seguida por *C. tropicalis* (2,5%), *C. lusitaniae* (0,6%) e *C. glabrata* (0,6%). Candidose oral concomitante foi documentada em 10,8% (n=17). Cerca de 21% dos pacientes não teve qualquer fator de risco identificável para candidose esofágica. Em função do pequeno número de pacientes infectados por espécies não-*Candida albicans*, não foi possível determinarmos fatores de risco para estas infecções.

## REFERENCES

01. BADARINARAYANAN, G.; GOWRISANKAR, R. & MUTHULAKSHMI, K. - Esophageal candidiasis in non-immune suppressed patients in a semi-urban town, southern India. **Mycopathologia**, **149**: 1-4, 2000.
02. BAEHR, P.H. & McDONALD, G.B. - Esophageal infections: risk factors, presentation, diagnosis, and treatment. **Gastroenterology**, **106**: 509-532, 1994.
03. 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.**, **151**: 1567-1572, 1991.
04. BROOKS, J.R.; SMITH, H.F. & PEASE, Jr. F.B. - Bacteriology of the stomach immediately following vagotomy: the growth of *Candida albicans*. **Ann. Surg.**, **179**: 859-862, 1974.
05. 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**, **30**: 1033-1039, 1989.
06. HOSHIKA, K.; IIDA, M. & MINE H. - Esophageal *Candida* infection and adherence mechanisms in the nonimmunocompromised rabbit. **J. Gastroent.**, **31**: 307-313, 1996.
07. KARMELI, Y.; STALNIKOWITZ, R.; ELIAKIM, R & RAHAV, G. - Conventional dose of omeprazole alters gastric flora. **Dig. Dis. Sci.**, **40**: 2070-2073, 1995.
08. KOCHHAR, R.; TALWAR, P.SINGH, S. & MEHTA, S.K. - Invasive candidiasis following cimetidine therapy. **Amer. J. Gastroent.**, **83**: 102-103, 1988.
09. LAINE, L. & BONACINI, M. - Esophageal disease in human immunodeficiency virus infection. **Arch. intern. Med.**, **154**: 1577-1582, 1994.
10. MARR, K.A. - Invasive *Candida* infections: the changing epidemiology. **Oncology**, **18**: 9-14, 2004.
11. MATHIESON, R. & DUTTA, S.K. - *Candida* esophagitis. **Dig. Dis. Sci.**, **28**: 365-370, 1983.
12. MAVOR, A.L.; THEWES, S. & HUBE, B. - Systemic fungal infections caused by *Candida* species: epidemiology, infection process and virulence attributes. **Curr Drug Targets**, **6**: 863-874, 2005.
13. McDONALD, G. Esophageal disease caused by infection, systemic illness, medication and trauma, In: SLEISENGER M.H., FORDTRAN J.S. *Gastrointestinal Disease*. Philadelphia. WB Saunders CO, 1993. p. 427-455.
14. MIMIDIS, K.; PAPADOPOULOS, V. & MARGARITIS, V. *et al.* - Predisposing factors and clinical symptoms in HIV-negative patients with *Candida* oesophagitis: are they always present? **Int. J. Clin. Pract.**, **59**: 210-213, 2005.

15. MOCROFT, A.; OANCEA, C. & VAN LUNZEN, J. *et al.* - Decline in esophageal candidiasis and use of antimycotics in European patients with HIV. **Amer. J. Gastroent.**, **100**: 1446-1454, 2005.
16. NAITO, Y.; YOSHIKAWA, T.; OYAMADA, H. *et al.* - Esophageal candidiasis. **Gastroent. Japo.**, **23**: 363-370, 1988.
17. OLMOS, M.A.; ARAYA, V. & CONCETTI, H. *et al.* - Oesophageal candidiasis: clinical and mycological analysis. **Acta Gastroent. Lat. Amer.**, **35**: 211-218, 2005.
18. PHAOSAWASDI, K.; RICE, P. & LEE, B. - Primary and secondary *Candida* esophagitis. **IMJ. III. med. J.**, **169**: 361-365, 1986.
19. RAUFMAN, J.P. - Declining gastrointestinal opportunistic infections in HIV-infected persons: a triumph of science and a challenge for our HAARTs and minds. **Amer J Gastroenterol.**, **100**: 1455-1458, 2005.
20. ROSA, D.D.; PASQUALOTTO, A.C. & DENNING, D.W. - Chronic mucocutaneous candidiasis and oesophageal cancer. **Med. Mycol.**, **28**: 1-7, 2007.
21. SANT'ANA, P.D.L; MILAN, E.P. & MARTINEZ, R. *et al.* - Multicenter Brazilian study of oral *Candida* species isolated from AIDS patients. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, **97**: 253-257, 2002.
22. SIMON, M.R.; HOUSER, W.L. & SMITH, K.A. *et al.* - Esophageal candidiasis as a complication of inhaled corticosteroids. **Ann. Allergy Asthma Immunol.**, **79**: 333-338, 1997.
23. SIMS, C.R.; OSTROSKY-ZEICHNER, L. & REX, J.H. - Invasive candidiasis in immunocompromised hospitalized patients. **Arch. med. Res.**, **36**: 660-671, 2005.
24. THAPA, B.R. & KUMAR, L. - *Candida* esophagitis after antibiotic use. **Indian. J. Pediat.**, **56**: 296-299, 1989.
25. UNDERWOOD, J.A.; WILLIAMS, J.W. & KEATE, R.F. - Clinical findings and risk factors for *Candida* esophagitis in outpatients. **Dis. Esophagus**, **16**: 66-69, 2003.
26. VERMEERSCH, B.; RYSSELAERE, M. & DEKEYSER, K. *et al.* - Fungal colonization of the esophagus. **Amer. J. Gastroent.**, **84**: 1079-1083, 1989.
27. WEERASURIYA, N. & SNAPE, J. - A study of *Candida* esophagitis in elderly patients attending a district general hospital in the UK. **Dis. Esophagus**, **19**: 189-192, 2006.
28. WILCOX, C.M. & KAROWE, M.W. - Esophageal infections: etiology, diagnosis, and management. **Gastroenterologist**, **2**: 188-206, 1994.
29. YAKOOB, J.; JAFRI, W. & ABID, S. *et al.* - *Candida* esophagitis: risk factors in non-HIV population in Pakistan. **Wld. J. Gastroent.**, **9**: 2328-2331, 2003.
30. YEE, J. & WALL, S.D. - Infectious esophagitis. **Radiol. Clin. N. Amer.**, **32**: 1135-1145, 1994.

Table 1. Distribution of patients infected with *Candida albicans* or other *Candida* species according to risk factors for oesophageal candidosis.

Risk factor	<i>Candida</i> species involved		P value
	<i>C. albicans</i> (n=152)	Other <i>Candida</i> species (n=6)	
Any identifiable risk factor	80.9%	50.0%	0.098
Proton pump inhibitor or H2 blocker	39.1%	50.0%	0.681
Age $\geq$ 65 years	37.7%	16.7%	0.404
Use of antibiotics	35.8%	16.7%	0.666
Solid cancer	22.4%	0.0%	0.342
Diabetes mellitus	17.8%	0.0%	0.591
Long term therapy with corticosteroids	10.1%	16.7%	0.486
Chronic renal failure	7.9%	0.0%	1.000
HIV infection	7.2%	0.0%	1.000
Inhaled corticosteroids	6.7%	16.7%	0.360
Use of another immunosuppressive agent	6.6%	0.0%	1.000

### 5.3) Trabalho apresentado no 15º Congresso Brasileiro de Infectologia

#### ESPÉCIES DE CANDIDA E SUSCETIBILIDADE AO FLUCONAZOL EM AMOSTRAS DE CANDIDOSE ESOFÁGICA

Autores: Kliemann D. A., Rodrigues V. A., Kliemann M. P., Falavigna M., Giaretta T., Severo L. C.

Instituição: Programa de Pós-Graduação em Pneumologia UFRGS – Porto Alegre (RS)

**Introdução:** Embora anteriormente considerada rara, candidose esofágica é uma das infecções oportunistas mais comuns em pacientes imunocomprometidos. Com o aumento do uso de endoscopias digestivas altas (EDA), esta entidade vem sendo diagnosticada com frequência crescente. Espécies de *Candida* colonizam aproximadamente 20% dos adultos saudáveis; *C. albicans* é o agente mais comum da candidose esofágica, e outras espécies como *C. tropicalis*, *C. krusei* e *C. stellatoidea* também têm sido isoladas. Existem na literatura inúmeros relatos de resistência de *C. albicans* a fluconazol, porém atualmente quadros de candidose esofágica resistentes a essa droga parecem estar diminuindo.

**Objetivos:** Determinar as diferentes espécies de *Candida* e sua suscetibilidade ao fluconazol em pacientes com candidose esofágica na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA).

**Materiais e métodos:** Foram analisadas todas amostras de escovado esofágico ou biópsia de esôfago de pacientes com candidose esofágicas entre 01 janeiro de 2005 a 30 de junho de 2006 processadas no laboratório de micologia da ISCMPA. Nesse período, foram enviadas 159 amostras de biópsia ou escovado esofágico de pacientes submetidos a endoscopia digestiva alta (EDA) em que foram visualizadas placas brancacentas, esparsas ou coalescentes, recobrimo a mucosa esofágica. Dessas amostras de *Candida sp*, foram testadas 77 através da metodologia de microdiluição em caldo preconizada pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) para determinação da suscetibilidade ao fluconazol.

**Resultados:** Nesse período, foram realizadas 21.248 endoscopias sendo diagnosticada candidose esofágica em 159 pacientes com base nos critérios endoscópicos e microbiológicos. A prevalência de candidose esofágica em pacientes submetidos a EDA foi de 0,77%. Das amostras processadas, 152 (95,6%) eram de *C. albicans*, 4 (2,5%) de *C. tropicalis*, 1 (0,6%) de *C. lusitaniae* e 1 (0,6%) de *C. glabrata*. O teste de microdiluição mostrou concentração inibitória mínima (CIM) variando de 0,125 a 8 µg/mL. Setenta e seis (98,7%) amostras foram consideradas suscetíveis e apenas 1 (1,3%) amostra foi considerada dose-dependente (DD) ao fluconazol.

**Conclusão:** *C. albicans* continua sendo a principal espécie causadora de candidose esofágica. Apesar do uso indiscriminado de imidazólicos, principalmente fluconazol, no tratamento de candidose esofágica, ele continua apresentando boa atividade contra espécies de *Candida* no nosso meio.

## 6) CONSIDERAÇÕES FINAIS

Como exposto no artigo sobre os fatores de risco, foram realizadas mais de 21.000 endoscopias digestivas altas em um período de 18 meses. Isso possibilitou que, de modo pioneiro, fosse documentada a epidemiologia das infecções por *Candida* no esôfago em Porto Alegre. A prevalência de candidose esofágica encontrada (0,8%) foi semelhante a outros trabalhos da literatura internacional [19, 39, 59]. O marcado predomínio de *C. albicans*, 96,2% das amostras coletadas, assemelha-se aos dados oriundos de estudos de pacientes com candidose oral [19, 44, 75, 76]. Estes achados se contrapõem, entretanto, à epidemiologia das infecções por *Candida* envolvendo outros sítios, principalmente infecção de corrente sanguínea (candidemia), onde têm-se documentado um aumento na ocorrência de espécies não-*C. albicans* nos últimos anos [59-68].

O número de pacientes em que não foi identificado fator de risco para candidose esofágica foi de 19,1%, dado que tem sido corroborado por outros estudos recentes [44, 59] e que parece estar aumentando nos últimos anos. Também é relevante o fato de que os fatores de risco implicados na candidose esofágica foram bastante diversos, sem um predomínio de um grupo específico. Tal resultado pode ser um reflexo da população estudada e não uma característica da candidose esofágica em nosso meio. Digno de nota é o fato de que apenas 7,2 % dos pacientes estavam infectados pelo HIV. Esse número está em concordância com a atual tendência mundial de redução de doenças oportunistas após o início da era HAART [78-80].

Até a presente data, não haviam no Brasil dados de estudos microbiológicos publicados analisando exclusivamente episódios de esofagite por *Candida*. O número de isolados em que foi feita a identificação das espécies e os testes de sensibilidade é maior que em trabalhos multicêntricos nacionais em que foi estudada candidose orofaríngea [75]. Diferentemente do que tem sido observado para isolados de *Candida* obtidos do sangue de pacientes com candidemia, não se encontrou aqui resistência aos antifúngicos triazólicos. Isso pode ser, ao menos em parte, explicado pela maior sobrevida conferida a pacientes infectados pelo HIV com o advento da HAART, resultando numa menor necessidade de uso de antifúngicos para profilaxia secundária de infecções fúngicas sistêmicas e também porque, exceto em pacientes transplantados, profilaxia com medicamentos antifúngicos é bastante incomum na Santa Casa de Porto Alegre, na ausência de infecção pelo HIV. Acredita-se que os dados reflitam com bastante acurácia as espécies de *Candida* responsáveis pelos episódios de candidose esofágica em nossa instituição e sua suscetibilidade aos antifúngicos.

Em virtude do número de espécies não-*C. albicans* ter ocorrido em apenas 6 dos 158 isolados, a análise de fatores de risco não permitiu conclusões com significância estatística a respeito deste grupo. Assim, a comparação dos fatores de risco para esofagite por *C. albicans* ou outras espécies de *Candida* demonstrou apenas uma tendência para a ocorrência de infecção por espécies não-*C. albicans* em pacientes sem fatores de risco conhecidos para o surgimento de esofagite.

É importante ressaltar que a maior disponibilidade de recursos diagnósticos modernos como a EDA tem provavelmente reduzido o limiar de muitos médicos para a solicitação destes exames, favorecendo o diagnóstico de patologias em pessoas oligo ou assintomáticas que em tempos anteriores não seriam diagnosticadas. De



modo isolado, a EDA não permite acuradamente diagnosticar candidose esofágica, uma vez que o aspecto das lesões visualizadas em pacientes com esofagite é muito semelhante entre vários agentes infecciosos. Assim, para um correto diagnóstico etiológico, o exame micológico direto e o cultivo do material coletado por EDA são importantes ferramentas nos casos suspeitos de esofagite fúngica. Já o teste de suscetibilidade, em função da sua complexa execução, demandando tempo para se obter o resultado final, seu custo elevado e à baixa prevalência de espécies com suscetibilidade diminuída aos triazólicos em nosso meio, não se constitui um exame indispensável na avaliação inicial do paciente com diagnóstico endoscópico de esofagite, devendo ficar reservado para os casos refratários ao tratamento empírico inicial.

As informações clínicas sobre quais as indicações da endoscopia, os sintomas do paciente com candidose esofágica e o desfecho da infecção, por não estarem entre os objetivos do estudo, no momento do delineamento, acabaram não sendo incluídos na colheita de dados, impossibilitando uma comparação com outros aspectos clínicos, constituindo-se numa possível limitação do estudo.

Em resumo, candidose esofágica é uma doença prevalente em pacientes submetidos a EDA, mesmo naqueles sem fator de risco para o desenvolvimento dessa doença. Não parece haver diferença quando a prevalência de espécies de *C. albicans* e não-*C. albicans* em pacientes com ou sem fator de risco para candidose esofágica. Visto que a etiologia da esofagite fúngica é indistinguível quando embasadas exclusivamente no quadro clínico e endoscópico, o exame micológico direto e cultivo do material coletado das lesões devem fazer parte da rotina dos centros de endoscopias. O teste de sensibilidade aos antifúngicos, entretanto, pode ser reservado para casos refratários ao tratamento empírico inicial. Diferente do que

vem ocorrendo com as espécies de *Candida* em isolados da corrente sanguínea, em amostras de biópsia ou escovado esofágico em nosso hospital, a prevalência de *C. albicans* continua elevada e não há resistência aos antifúngicos habitualmente usados para tratamento.

## 7) ANEXOS

### Instrumento para a colheita de dados

Caso nº \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_

Sexo ( ) masculino ( ) feminino

FIA: \_\_\_\_\_

Hospital de origem: ( ) PSC ( ) HDVS ( ) PPF<sup>o</sup>

( ) PCR

( ) HSR

( ) HSF

( ) HSJ

( ) HCSA ( )

Data de internação: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

#### **Condição predisponente**

3. ( ) AIDS

3.1 Uso de HAART ( ) sim ( ) não

esquema atual: \_\_\_\_\_

3.2 CD4 \_\_\_\_\_ ( / ) CV: \_\_\_\_\_ log \_\_\_\_\_ ( / )

3.3 linfócitos \_\_\_\_\_ Hb: \_\_\_\_\_ ( / )

4. ( ) neoplasia

4.1 tipo histológico: \_\_\_\_\_

4.2 Tratamento: ( ) RTX ( ) QTX esquema: \_\_\_\_\_ ( ) outro:

5. ( ) diabetes

5.1 glicemia: \_\_\_\_\_ ( / )

5.2 tratamento atual: \_\_\_\_\_

6. ( ) uso de corticóide ou imunossupressor

6.1 qual: \_\_\_\_\_

6.2 tempo de uso: \_\_\_\_\_ dias

6.3 dose: \_\_\_\_\_

7. ( ) uso de antibiótico prévio

7.1 qual: \_\_\_\_\_

7.2 tempo de uso: \_\_\_\_\_ dias

7.3 dose: \_\_\_\_\_

8. ( ) outro

8.1 \_\_\_\_\_

**Identificação da espécie e suscetibilidade**

9. data da endoscopia: \_\_/\_\_/\_\_ local: \_\_\_\_\_  
10. espécie isolada: \_\_\_\_\_ data: \_\_/\_\_/\_\_ nº de culturas: \_\_\_\_  
11. suscetibilidade: \_\_\_\_\_

34

**Uso prévio de antifúngico**

12. uso prévio de antifúngico: ( ) sim ( ) não  
12.1 qual: \_\_\_\_\_  
12.2 tempo de uso: \_\_\_\_\_ dias  
12.3 dose: \_\_\_\_\_  
13. episódios prévios de candidíase esofágica: ( ) sim ( ) não ( ) desconhecido  
13.1. espécie isolada: \_\_\_\_\_  
13.2. suscetibilidade: \_\_\_\_\_

**candidíase oral**

14. candidíase oral concomitante: ( ) sim ( ) não ( ) desconhecido

## 8) REFERÊNCIAS

1. Baehr P H, M.G.B., *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology/Diagnosis/Management*. 6 th ed. Esophageal disorders caused by infection, systemic illness, medications, radiation, and trauma., ed. S.B.F. Feldman M, Sleisenger M H. Vol. 1. 1998, Philadelphia: W. B. Saunders Company
2. Andersen, L.I., H.J. Frederiksen, and M. Appleyard, *Prevalence of esophageal Candida colonization in a Danish population: special reference to esophageal symptoms, benign esophageal disorders, and pulmonary disease*. J Infect Dis, 1992. **165**(2): p. 389-92.
3. Simon, M.R., et al., *Esophageal candidiasis as a complication of inhaled corticosteroids*. Ann Allergy Asthma Immunol, 1997. **79**(4): p. 333-8.
4. Garner JS, J.W., Emori TG, Horan TC, Hughes JM, *CDC definitions for nosocomial infections*. APIC Infection Control and Applied Epidemiology: Principles and Practice., ed. O. RN. 1996, St. Louis: Mosby.
5. Clark, T.A. and R.A. Hajjeh, *Recent trends in the epidemiology of invasive mycoses*. Curr Opin Infect Dis, 2002. **15**(6): p. 569-74.
6. Edmond, M.B., et al., *Nosocomial bloodstream infections in United States hospitals: a three-year analysis*. Clin Infect Dis, 1999. **29**(2): p. 239-44.
7. Pfaller, M.A., et al., *National surveillance of nosocomial blood stream infection due to Candida albicans: frequency of occurrence and antifungal susceptibility in the SCOPE Program*. Diagn Microbiol Infect Dis, 1998. **31**(1): p. 327-32.
8. Eggimann, P., J. Garbino, and D. Pittet, *Epidemiology of Candida species infections in critically ill non-immunosuppressed patients*. Lancet Infect Dis, 2003. **3**(11): p. 685-702.
9. Pappas, P.G., et al., *Guidelines for treatment of candidiasis*. Clin Infect Dis, 2004. **38**(2): p. 161-89.
10. Vazquez, J.A., *Invasive oesophageal candidiasis: current and developing treatment options*. Drugs, 2003. **63**(10): p. 971-89.
11. Pfaller, M.A. and D.J. Diekema, *Rare and emerging opportunistic fungal pathogens: concern for resistance beyond Candida albicans and Aspergillus fumigatus*. J Clin Microbiol, 2004. **42**(10): p. 4419-31.
12. Messer, S.A., R.N. Jones, and T.R. Fritsche, *International surveillance of Candida spp. and Aspergillus spp.: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (2003)*. J Clin Microbiol, 2006. **44**(5): p. 1782-7.
13. Meis, J., et al., *A global evaluation of the susceptibility of Candida species to fluconazole by disk diffusion*. Global Antifungal Surveillance Group. Diagn Microbiol Infect Dis, 2000. **36**(4): p. 215-23.
14. Hazen, K.C., et al., *Comparison of the susceptibilities of Candida spp. to fluconazole and voriconazole in a 4-year global evaluation using disk diffusion*. J Clin Microbiol, 2003. **41**(12): p. 5623-32.
15. Rex, J.H., M.G. Rinaldi, and M.A. Pfaller, *Resistance of Candida species to fluconazole*. Antimicrob Agents Chemother, 1995. **39**(1): p. 1-8.
16. Bonacini, M., T. Young, and L. Laine, *The causes of esophageal symptoms in human immunodeficiency virus infection. A prospective study of 110 patients*. Arch Intern Med, 1991. **151**(8): p. 1567-72.
17. Mcroft, A., et al., *Decline in esophageal candidiasis and use of antimycotics in European patients with HIV*. Am J Gastroenterol, 2005. **100**(7): p. 1446-54.
18. Yakoob, J., et al., *Candida esophagitis: risk factors in non-HIV population in Pakistan*. World J Gastroenterol, 2003. **9**(10): p. 2328-31.
19. Olmos, M.A., et al., *[Oesophageal candidiasis: clinical and mycological analysis]*. Acta Gastroenterol Latinoam, 2005. **35**(4): p. 211-8.
20. Monig, S.P., et al., *Esophageal tuberculosis: a differential diagnostic challenge*. Am J Gastroenterol, 1995. **90**(1): p. 153-4.
21. Mokoena, T., et al., *Oesophageal tuberculosis: a review of eleven cases*. Postgrad Med J, 1992. **68**(796): p. 110-5.
22. Rosario, M.T., C.L. Raso, and G.M. Comer, *Esophageal tuberculosis*. Dig Dis Sci, 1989. **34**(8): p. 1281-4.

23. Garcia Sepulcre, M.F., et al., *Esophageal tuberculosis with fistula to mediastinum*. Am J Gastroenterol, 1995. **90**(11): p. 2074-5.
24. Griga, T., et al., *Tuberculous involvement of the oesophagus with oesophagobroncheal fistula*. Dig Liver Dis, 2002. **34**(7): p. 528-31.
25. Connolly, G.M., et al., *Oesophageal symptoms, their causes, treatment, and prognosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome*. Gut, 1989. **30**(8): p. 1033-9.
26. El-Serag, H.B. and D.E. Johnston, *Mycobacterium avium complex esophagitis*. Am J Gastroenterol, 1997. **92**(9): p. 1561-3.
27. Jacobs, D.H., et al., *Esophageal cryptococcosis in a patient with the hyperimmunoglobulin E-recurrent infection (Job's) syndrome*. Gastroenterology, 1984. **87**(1): p. 201-3.
28. Forsmark, C.E., et al., *Disseminated histoplasmosis in AIDS: an unusual case of esophageal involvement and gastrointestinal bleeding*. Gastrointest Endosc, 1990. **36**(6): p. 604-5.
29. Poles, M.A., et al., *Actinomyces infection of a cytomegalovirus esophageal ulcer in two patients with acquired immunodeficiency syndrome*. Am J Gastroenterol, 1994. **89**(9): p. 1569-72.
30. Spencer, G.M., D. Roach, and J. Skucas, *Actinomycosis of the esophagus in a patient with AIDS: findings on barium esophagograms*. AJR Am J Roentgenol, 1993. **161**(4): p. 795-6.
31. Konecny, P., et al., *Saccharomyces cerevisiae oesophagitis in an HIV-infected patient*. Int J STD AIDS, 1999. **10**(12): p. 821-2.
32. Kazlow, P.G., et al., *Esophageal cryptosporidiosis in a child with acquired immune deficiency syndrome*. Gastroenterology, 1986. **91**(5): p. 1301-3.
33. Grimes, M.M., et al., *Disseminated Pneumocystis carinii infection in a patient with acquired immunodeficiency syndrome*. Hum Pathol, 1987. **18**(3): p. 307-8.
34. Sherman, R.A., J. Silva, Jr., and R. Gandour-Edwards, *Fatal varicella in an adult: case report and review of the gastrointestinal complications of chickenpox*. Rev Infect Dis, 1991. **13**(3): p. 424-7.
35. Gill, R.A., et al., *Shingles esophagitis: endoscopic diagnosis in two patients*. Gastrointest Endosc, 1984. **30**(1): p. 26-7.
36. Lawn, S.D. and P. Venkatesan, *Chickenpox oesophagitis and haematemeses in an immunocompetent adult*. J Infect, 2002. **44**(3): p. 206.
37. Kitchen, V.S., et al., *Epstein-Barr virus associated oesophageal ulcers in AIDS*. Gut, 1990. **31**(11): p. 1223-5.
38. Knoke, M. and H. Bernhardt, *The first description of an oesophageal candidosis by Bernhard von Langenbeck in 1839*. Mycoses, 2006. **49**(4): p. 283-7.
39. Underwood, J.A., J.W. Williams, and R.F. Keate, *Clinical findings and risk factors for Candida esophagitis in outpatients*. Dis Esophagus, 2003. **16**(2): p. 66-9.
40. Laine, L. and M. Bonacini, *Esophageal disease in human immunodeficiency virus infection*. Arch Intern Med, 1994. **154**(14): p. 1577-82.
41. Mathieson, R. and S.K. Dutta, *Candida esophagitis*. Dig Dis Sci, 1983. **28**(4): p. 365-70.
42. Wilcox, C.M. and M.W. Karowe, *Esophageal infections: etiology, diagnosis, and management*. Gastroenterologist, 1994. **2**(3): p. 188-206.
43. Chocarro Martinez, A., et al., *Risk factors for esophageal candidiasis*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2000. **19**(2): p. 96-100.
44. Badarinarayanan, G., R. Gowrisankar, and K. Muthulakshmi, *Esophageal candidiasis in non-immune suppressed patients in a semi-urban town, southern India*. Mycopathologia, 2000. **149**(1): p. 1-4.
45. Baehr, P.H. and G.B. McDonald, *Esophageal infections: risk factors, presentation, diagnosis, and treatment*. Gastroenterology, 1994. **106**(2): p. 509-32.
46. G, M., *Esophageal disease caused by infection, systemic illness, medication and trauma*. Gastrointestinal Disease, ed. F.J. Sleisenger MH. 1993, Philadelphia: WB Saunders CO.
47. Brooks, J.R., H.F. Smith, and F.B. Pease, Jr., *Bacteriology of the stomach immediately following vagotomy: the growth of Candida albicans*. Ann Surg, 1974. **179**(6): p. 859-62.
48. Karmeli, Y., et al., *Conventional dose of omeprazole alters gastric flora*. Dig Dis Sci, 1995. **40**(9): p. 2070-3.
49. Kochhar, R., et al., *Invasive candidiasis following cimetidine therapy*. Am J Gastroenterol, 1988. **83**(1): p. 102-3.
50. Thapa, B.R. and L. Kumar, *Candida esophagitis after antibiotic use*. Indian J Pediatr, 1989. **56**(2): p. 296-9.
51. Phaosawasdi, K., P. Rice, and B. Lee, *Primary and secondary Candida esophagitis*. IMJ Ill Med J, 1986. **169**(6): p. 361-5.
52. Vermeersch, B., et al., *Fungal colonization of the esophagus*. Am J Gastroenterol, 1989. **84**(9): p. 1079-83.

53. Weerasuriya, N. and J. Snape, *A study of candida esophagitis in elderly patients attending a district general hospital in the UK*. *Dis Esophagus*, 2006. **19**(3): p. 189-92.
54. Naito, Y., et al., *Esophageal candidiasis*. *Gastroenterol Jpn*, 1988. **23**(4): p. 363-70.
55. Hoshika, K., M. Iida, and H. Mine, *Esophageal Candida infection and adherence mechanisms in the nonimmunocompromised rabbit*. *J Gastroenterol*, 1996. **31**(3): p. 307-13.
56. Staib, P., et al., *Differential activation of a Candida albicans virulence gene family during infection*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000. **97**(11): p. 6102-7.
57. Yee, J. and S.D. Wall, *Infectious esophagitis*. *Radiol Clin North Am*, 1994. **32**(6): p. 1135-45.
58. Wilcox, C.M., *Esophageal disease in the acquired immunodeficiency syndrome: etiology, diagnosis, and management*. *Am J Med*, 1992. **92**(4): p. 37.
59. Mimidis, K., et al., *Predisposing factors and clinical symptoms in HIV-negative patients with Candida oesophagitis: are they always present?* *Int J Clin Pract*, 2005. **59**(2): p. 210-3.
60. Bonacini, M., et al., *Prospective evaluation of blind brushing of the esophagus for Candida esophagitis in patients with human immunodeficiency virus infection*. *Am J Gastroenterol*, 1990. **85**(4): p. 385-9.
61. Gould, E., et al., *Esophageal biopsy findings in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): clinicopathologic correlation in 20 patients*. *South Med J*, 1988. **81**(11): p. 1392-5.
62. Braegger, C.P., M. Albisetti, and D. Nadal, *Extensive esophageal candidiasis in the absence of oral lesions in pediatric AIDS*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1995. **21**(1): p. 104-6.
63. Isaac, D.W., D.M. Parham, and C.C. Patrick, *The role of esophagoscopy in diagnosis and management of esophagitis in children with cancer*. *Med Pediatr Oncol*, 1997. **28**(4): p. 299-303.
64. Sanson, G.F. and M.R. Briones, *Typing of Candida glabrata in clinical isolates by comparative sequence analysis of the cytochrome c oxidase subunit 2 gene distinguishes two clusters of strains associated with geographical sequence polymorphisms*. *J Clin Microbiol*, 2000. **38**(1): p. 227-35.
65. Costa, S.F., et al., *Nosocomial fungaemia: a 2-year prospective study*. *J Hosp Infect*, 2000. **45**(1): p. 69-72.
66. Ostrosky-Zeichner, L., et al., *Deeply invasive candidiasis*. *Infect Dis Clin North Am*, 2002. **16**(4): p. 821-35.
67. Snyderman, D.R., *Shifting patterns in the epidemiology of nosocomial Candida infections*. *Chest*, 2003. **123**(5 Suppl): p. 500S-3S.
68. Gupta, N., et al., *Candidemia in neonatal intensive care unit*. *Indian J Pathol Microbiol*, 2001. **44**(1): p. 45-8.
69. Kullberg, B.J. and A.M. Oude Lashof, *Epidemiology of opportunistic invasive mycoses*. *Eur J Med Res*, 2002. **7**(5): p. 183-91.
70. GP, B., *Candidiasis: pathogenesis, diagnosis and treatment*. 1993, New York: Raven Press.
71. Edwards, J.E., Jr., et al., *International Conference for the Development of a Consensus on the Management and Prevention of Severe Candidal Infections*. *Clin Infect Dis*, 1997. **25**(1): p. 43-59.
72. Anaissie, E.J., et al., *Predictors of adverse outcome in cancer patients with candidemia*. *Am J Med*, 1998. **104**(3): p. 238-45.
73. Jarvis, W.R., *Epidemiology of nosocomial fungal infections, with emphasis on Candida species*. *Clin Infect Dis*, 1995. **20**(6): p. 1526-30.
74. Cortes, C., et al., *[Clinical and immunological study of 10 immunocompetent patients with esophageal candidiasis]*. *Rev Med Chil*, 2004. **132**(11): p. 1389-94.
75. Sant'Ana Pde, L., et al., *Multicenter Brazilian study of oral Candida species isolated from AIDS patients*. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2002. **97**(2): p. 253-7.
76. Melo, N.R., et al., *Oral Candida flora from Brazilian human immunodeficiency virus-infected patients in the highly active antiretroviral therapy era*. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2004. **99**(4): p. 425-31.
77. **Standards, N.C.f.C.L.**, *Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved standard*. 2002, National Committee for Clinical Laboratory Standards: Wayne.
78. Torre, D., F. Speranza, and R. Martegani, *Impact of highly active antiretroviral therapy on organ-specific manifestations of HIV-1 infection*. *HIV Med*, 2005. **6**(2): p. 66-78.
79. Ives, N.J., B.G. Gazzard, and P.J. Easterbrook, *The changing pattern of AIDS-defining illnesses with the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) in a London clinic*. *J Infect*, 2001. **42**(2): p. 134-9.
80. Detels, R., et al., *Effectiveness of potent antiretroviral therapies on the incidence of opportunistic infections before and after AIDS diagnosis*. *AIDS*, 2001. **15**(3): p. 347-55.

## **9) Bibliografia consultada**

Rother ET, Braga MER. Como elaborar sua tese: estruturas e referências.  
São Paulo: Projeto Gráfico e Editoração Eletrônica; 2001.