

CANDIDÍASE ESOFÁGICA: UMA REVISÃO DE LITERATURA

ESOPHAGEAL CANDIDIASIS: A LITERATURE REVIEW

SHEILA MOREIRA ALVES^{1*}, GLEIDSON CARDOSO², NATALIA FARIA ROMÃO³

1. Acadêmica do curso de graduação em Farmácia do Centro Universitário São Lucas de Ji-Paraná-RO; 2. Professor Mestre em Ciência de Materiais (2012) pela Universidade Federal de Mato Grosso (UFMT); 3. Professora Mestre em Genética e Toxicologia (2011) pela Universidade Luterana do Brasil (ULBRA).

*Rua João Batista Neto, nº 3118 – Bairro Val Paraíso – cidade de Ji-Paraná, Rondônia, Brasil. CEP: 76.908-726. sheila_moreira.a@hotmail.com

Recebido em 16/04/2019. Aceito para publicação em 13/05/2019

RESUMO

A Candidíase Esofágica (CE) é uma das formas de infecção oportunista ocasionada por microrganismos do gênero *Candida*. Acomete pacientes imunossuprimidos, porém raramente também se desenvolve em imunocompetentes. Tal patologia é caracterizada pela presença de placas pseudomembranosas esbranquiçadas aderidas à mucosa esofágica. O principal método de diagnóstico é através da Endoscopia Digestiva Alta (EDA) e para avaliar o grau de acometimento do esôfago, pode ser utilizada a classificação endoscópica de Kodsí ou de Wilcox. Objetivou-se com o presente estudo avaliar o tratamento apropriado da CE, suas possíveis interações medicamentosas, considerando também a importância profissional em prevenir e/ou corrigir prejuízos na terapêutica. É considerada a principal patologia que define a AIDS, onde sua prevalência tem variação de 10 a 16% nesta população e em pacientes imunocompetentes com CE, a prevalência se mantém abaixo de 1%. Sua principal complicação é a disseminação na corrente sanguínea. Requer tratamento sistêmico por duas a três semanas, podendo ser utilizado azólicos, poliênicos ou equinocandinas. Conclui-se que a efetividade do tratamento se dá pelo conhecimento específico sobre os aspectos farmacológicos dos medicamentos, sendo estes, fatores importantes para a escolha da terapia adequada.

PALAVRAS-CHAVE: Candidíase; Candidíase Esofágica; Monilíase Esofágica; Candidemia.

ABSTRACT

Esophageal Candidiasis (EC) is one of the forms of opportunistic infection caused by microorganisms of the genus *Candida*. It affects immunosuppressed patients, but rarely also develops in immunocompetent patients. Such pathology is characterized by the presence of whitish pseudomembranous plaques adhered to the esophageal mucosa. The principal method of diagnosis and through Alta Digestive Endoscopy (EDA) and to assess the degree of esophagus involvement, the endoscopic classification of Kodsí or Wilcox can be used. The objective of this study was to evaluate the appropriate treatment of EC, its possible drug interactions, considering also the professional importance in preventing and / or correcting therapeutic losses. It is considered the main pathology that defines AIDS, where its prevalence varies from 10 to 16% in this population and in immunocompetent patients with EC, the prevalence remains below 1%. Its main complication is the dissemination in the

bloodstream. It requires systemic treatment for two to three weeks, and can be used as azole, polyene or echinocandins. It is concluded that the effectiveness of the treatment is given by the specific knowledge about the pharmacological aspects of the drugs, these being important aspects for the choice of the appropriate therapy.

KEYWORDS: Candidiasis; Esophageal Candidiasis; Esophageal Moniliasis; Candidemia.

1. INTRODUÇÃO

A candidíase, possui como sinonímia monilíase, candidose e sapinho. É uma infecção oportunista causada por fungos do gênero *Candida*, constituído por cerca de 200 espécies diferentes de leveduras unicelulares ramificadas, que se reproduzem por brotamento, podendo crescer na forma de levedura ou pseudo-hifas nos tecidos^{1,2}.

O principal agente etiológico da candidíase é a espécie *C. albicans*, no qual estudos demonstram que a mesma constitui 60% dos isolados de amostras clínicas^{3,4}. Outras espécies, tais como *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. Krusei*, *C. guilliermondii*, *C. parapsilosis* e *C. lusitaniae* também são isolados de amostras clínicas, porém, com menor frequência⁵.

Algumas espécies de *Candida* estão presentes em diversas regiões do corpo humano sem causar prejuízo a seu hospedeiro (relação ecológica comensalismo), sendo assim, parte da microbiota normal dos indivíduos saudáveis, podendo ser geralmente encontrada na pele, cavidade oral e nasal, no trato gastrointestinal e geniturinário. No entanto, quando há alterações da microbiota normal ou comprometimento da imunidade do hospedeiro, essas espécies tendem a se manifestar agressivamente, o que as tornam patogênicas, variando seu espectro de manifestações clínicas^{6,7,8}.

O número de infecções invasivas causadas por microrganismo do gênero *Candida* é crescente em todo o mundo, principalmente em pacientes cuja imunidade esteja comprometida, onde, em casos mais graves da doença, ocasiona a translocação do patógeno para a corrente sanguínea, complicação denominada por candidemia ou candidíase hematogênica, sendo esta considerada uma importante causa de morbidade e

mortalidade da população diagnosticada⁹.

Sendo assim, a Candidíase Esofágica (CE) é uma das formas de infecção oportunista ocasionada por microrganismos do gênero *Candida*, que comumente acomete pacientes imunossuprimidos, embora raramente também se desenvolva em imunocompetentes, sendo caracterizada pela presença de placas pseudomembranosas esbranquiçadas aderidas à mucosa esofágica^{10,11}.

Sua primeira descrição ocorreu utilizando técnicas de raios-X, por Andrén & Theander (1956)¹² e a partir de então, inúmeros relatos abrangendo aspectos clínicos e epidemiológicos da doença têm sido retratados^{13,14, 15}.

Os sintomas clínicos envolvendo CE podem ser ausentes ou apresentar variações desde dor abdominal, disfagia, odinofagia e desconforto retroesternal, até mesmo complicações severas que incluem sangramentos, perfurações e disseminação dos agentes causadores da infecção^{16,17,18,19,20}.

Desta forma, o presente estudo objetivou investigar o tratamento apropriado da CE e suas possíveis interações medicamentosas, além de classificar a importância profissional em prevenir e/ou corrigir qualquer prejuízo na terapêutica.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Esta pesquisa trata-se de uma revisão de literatura, realizada utilizando artigos científicos, dissertações e teses, disponibilizadas *online* e selecionadas através dos principais bancos de periódicos: Scielo, PubMed, Science-Direct e Google Acadêmico. Para tanto, foram utilizados os trabalhos publicados preferencialmente nos últimos cinco anos, bem como aqueles publicados fora desse período que contemplaram a discussão da temática.

O método de busca, análise e seleção dos dados ocorreram nos idiomas espanhol, inglês e português, por meio da combinação das palavras-chave, conforme demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1: Distribuição do número de trabalhos encontrados por banco de periódicos online.

| Termos | Scielo | Pubmed | Sci-D | Google Acad. |
|----------------------------|--------|--------|--------|--------------|
| Candidíase | 200 | 36.652 | 28.565 | 11.200 |
| Candidíase esofágica | 03 | 1.099 | 4.808 | 970 |
| Monilíase esofágica | — | 1.107 | 327 | 113 |
| Candidemia | 86 | 2.550 | 3.540 | 36.100 |

Legenda: SciELO = Scientific Electronic Library Online; Pubmed= National Library of Medicine; Sci-D = Science-Direct; Google Acad. = Google Acadêmico.

Ao final do levantamento bibliográfico, como critério de inclusão foram utilizados os trabalhos que apresentaram relevância a temática abordada e os achados clínicos com aspectos farmacológicos

fundamentais para tal desenvolvimento, totalizando uma amostra de 99 trabalhos.

3. DESENVOLVIMENTO

História da Doença

De acordo com Sidrim e Rocha (2004)⁸, o primeiro registro de levedura do gênero *Candida* como agente causador de patologias ocorreu em 1839 por Langenbeck, através do isolamento e observação da cavidade oral de um paciente com afta bucal, no qual detectou a presença de um micro-organismo que, atualmente é a mais importante levedura patogênica do homem. Anteriormente ao registro de Langenbeck, Hipócrates e Galeno relataram a primeira ocorrência de lesões esbranquiçadas na cavidade oral, sendo as mesmas compatíveis com candidíase bucal. Em 1842, esta micose oral foi definida por David Gruby, no qual se deu início à classificação taxonômica da levedura, que, com o passar do tempo, recebeu aproximadamente cerca de 100 designações^{21,22}.

Charles Robin, em 1853 realizou a primeira denominação, *Oidium albicans*, posteriormente reclassificado por Zopf em 1890, passando a ser denominado como *Monilia albicans*. A classificação da levedura no gênero *Candida* e espécie *Candida albicans* só ocorreram em 1923, por Berkhout. A capacidade da patologia de invasão nos tecidos foi demonstrada por Virchow e em 1861, foi descrito por Zenker o primeiro caso de candidíase cerebral ocasionada possivelmente por leveduras presentes em lesões orais e esofágicas, disseminadas na corrente sanguínea. No entanto, o primeiro registro de isolamento desta levedura no sangue ocorreu somente em 1940^{8,21,22}.

4. DISCUSSÃO

Poucos estudos epidemiológicos foram realizados para avaliar pacientes com CE. Tal patologia é considerada a principal doença que define a AIDS, no qual sua prevalência possui variação de 10 a 16% e em um estudo realizado com pacientes sem fatores de risco para o desenvolvimento de CE (imunocompetentes) a prevalência se manteve abaixo de 1%^{15,23}.

Em Buenos Aires, estudos relataram que a CE foi diagnosticada em 25,3% dos pacientes portadores de HIV, em comparação a 0,9% de pacientes com CE não contaminados pelo vírus, sendo a *C. albicans* a espécie mais frequentemente isolada²⁴.

Um estudo realizado no Sudeste da Índia relata que 85,5% dos pacientes com CE prevaleceu como agente etiológico *C. albicans*, seguido de 8,9% por *C. tropicalis* e 4,0% ocorreram por outras espécies de *Candida*²⁵.

No Brasil, até o momento, não há estudos epidemiológicos publicados em candidíase esofágica²⁶.

Fisiopatologia da doença

O processo de desenvolvimento da CE ocorre por duas etapas: através da colonização da mucosa do

esôfago e da invasão da camada epitelial. A alta concentração intraluminal de *Candida sp.* possibilita que o fungo ultrapasse a parede do trato digestivo e consequentemente alcance a circulação²⁷. Sendo assim, invadem as camadas de células epiteliais do órgão, translocando as barreiras físicas do mesmo, processo que ocorre por penetração ativa ou como resultante de uma endocitose induzida²⁸.

Uma das complicações da CE é a disseminação desta na corrente sanguínea (Candidemia), no qual, uma vez presente no sangue pode ocorrer à disseminação da levedura no organismo, ocasionando consequentemente, infecções sistêmicas em diversos órgãos²⁹.

Vários autores consideram o trato gastrointestinal (TGI) a maior via de acesso para a Candidíase disseminada, visto que úlceras existentes na mucosa, originadas por outros fatores clínicos, são comumente superinfectadas por leveduras desse gênero^{30,31,32}.

Acredita-se que a maior parte de candidemia seja obtida por via endógena, pela deslocação do agente infeccioso através do TGI, região no qual, em cerca de 70% da população, existe uma rica habitação por espécies de *Candida*^{33,34}.

Dessa forma, a candidíase disseminada está associada a elevadas taxas de mortalidade, especialmente em pacientes cirúrgicos, podendo também ocorrer a partir da colonização da mucosa do trato gastrointestinal³². Neste caso, qualquer fator que promova o desequilíbrio da microbiota local ou lesão da mucosa gastrointestinal facilita para que a levedura realize a translocação até os capilares mesentéricos³⁵.

Infecções na corrente sanguínea também podem ocorrer por via exógena, através da administração parenteral de soluções contaminadas, mãos de profissionais de saúde com pacientes portadores de cateteres vasculares de posição central, bem como pelo implante de próteses contaminadas³⁵.

A candidemia é caracterizada como um problema de saúde pública tendo em vista a elevada taxa de prevalência e mortalidade, nas últimas décadas em diversas partes do mundo^{36,37}, onde o número de ocorrência em hospitais terciários no Brasil, constitui cerca de 2,5 casos a cada 1000 pacientes³⁶.

Fator de risco

A infecção por *Candida sp.* é manifestada basicamente pela forma mucocutânea (cavidade oral e canal vaginal), cutânea (unhas e áreas úmidas do corpo) e sistêmica (corrente sanguínea), sendo a candidíase mucocutânea considerada a mais comum e a candidíase sistêmica a mais rara, acometendo pacientes em fase terminal, neoplásicos, com doenças debilitantes, imunossuprimidos, transplantes de órgãos e implantes de próteses, além do aumento de infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), que contribuiu para o crescimento das infecções³⁸.

Diabetes mellitus, insuficiência hepática, transplante de medula óssea, idade avançada, desnutrição, alcoolismo e a Síndrome da

Imunodeficiência Adquirida (AIDS) também são fatores importantes para a ocorrência de tal infecção fúngica^{39,40}.

A CE surge em decorrência das alterações da flora da mucosa normal do esôfago ou através de um distúrbio da imunidade humoral ou celular, o que justifica o seu acometimento em pacientes imunossuprimidos. Em imunocompetentes, a ocorrência de CE pode ser justificada pelo uso prolongado de antibióticos de amplo espectro, bem como pelo uso crônico de imunossupressores e corticosteroides^{41,42}.

Também tem sido relatado como fator de risco em imunocompetentes, o uso de bloqueadores H₂, de inibidores de bombas de prótons e até mesmo a realização de vagotomia prévia, uma vez que este último promove a diminuição do ácido clorídrico na secreção gástrica, denominado de hipocloridria, aumentando assim, o risco de ocorrência de CE²⁴.

Os antibióticos suprimem a flora esofágica normal, favorecendo o crescimento e colonização de espécies de *Candida*⁴³. Os corticosteroides sistêmicos limitam as funções dos neutrófilos e linfócitos e os corticosteroides inalados aderem à mucosa esofágica, após deglutição, proporcionando a colonização do órgão por *Candida sp.*, seguida de infecção⁴⁴.

Alguns relatos apontam o uso de Omeprazol como um fator para o desenvolvimento de CE⁴⁵. Tal medicamento tem demonstrado, *in vivo*, inibição da secreção salivar, bem como do efeito citotóxico dos linfócitos, o que facilita o desenvolvimento de *Candida* oral e consequentemente a sua propagação pelo trato digestivo⁴⁶.

Outro fator de risco a ser considerado, é a presença de doença esofágica previamente instalada, como solução de continuidade causada pelo refluxo ou uso de quimioterapia e radioterapia⁴⁷.

Infecções por vírus como o Herpes Simplex Vírus (HSV) e o Citomegalovírus (CMV) também podem estar presentes durante a invasão da mucosa esofágica pela *Candida*⁴⁸.

A CE costuma vir acompanhada da candidíase oral pseudomembranosa aguda, ocorrendo principalmente nos pacientes com AIDS e câncer⁴⁹.

Em crianças, tal patologia é considerada incomum, no qual a sua existência pode ser justificada pela presença de imunossupressão, linfomas e leucemias que provocam alterações na defesa imunológica celular primária ou secundária⁵⁰.

Diagnóstico

Atualmente, a Endoscopia Digestiva Alta (EDA) é o método de escolha mais utilizado para o diagnóstico de CE, porém, deve ser realizada raspagem da mucosa esofágica para exame citológico ou exame histopatológico, a fim de confirmar a esofagite⁵¹.

Para a classificação dos fungos conforme sua espécie, a cultura é considerada o melhor método, bem como os testes fisiológicos para identificação taxonômica. Além disso, outros procedimentos

diagnósticos como testes antigênicos, sorológicos, moleculares e imunohistoquímicos também podem ser considerados⁵².

Os locais sugeridos para que seja realizada a coleta de biópsia ou escovados para citologia, histologia e culturas irão depender dos achados endoscópicos⁵³.

Os sinais obtidos por exames radiológicos não são específicos, enquanto a aparência endoscópica é intensamente característica, evidenciando placas esparsas branco-amareladas aderidas à mucosa, podendo confluir⁵⁴, conforme Figura 1.

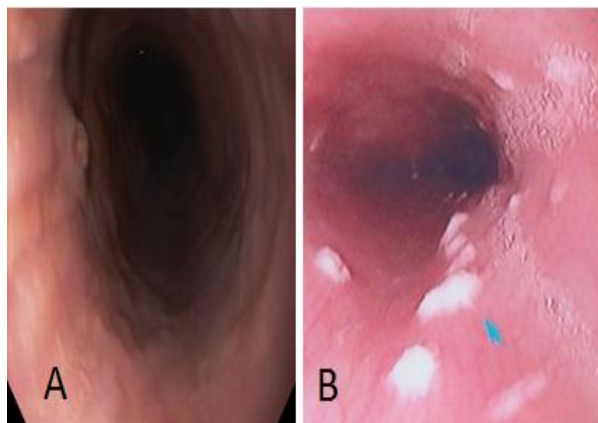


Figura 1: Imagens obtidas por Endoscopia digestiva alta (EDA). Mucosa esofágica normal (A) e mucosa esofágica com presença de infecção por *Candida* (B). **Fonte:** (A) Adaptado de Sharma *et al.* (2016)⁹⁷; (B) Adaptado de Cezar *et al.* (2016)⁹⁸.

Kodsi (1976)⁵⁵ classificou a esofagite por *Candida* com base em sua aparência endoscópica, descrevendo como: Grau I - Poucas placas brancas elevadas de até 2mm, com hiperemia mas sem edema ou ulceração; Grau II - Múltiplas placas brancas elevadas maiores que 2mm, com hiperemia e edema mas sem ulceração; Grau III - Placas elevadas confluentes, lineares e nodulares, com hiperemia e ulceração e Grau IV - Achados do Grau III com presença de membranas friáveis e ocasionalmente diminuição do lúmen esofágico.

Entretanto, no intuito de avaliar o grau de infecção do esôfago pela *Candida*, também pode ser utilizada a classificação endoscópica descrita por Wilcox e Schwartz em 1996^{56,57}, conforme demonstrado na Tabela 2.

Tabela 2: Classificação de Wilcox conforme o grau de acometimento de infecção esofágica por *Candida*.

| | |
|----------|--|
| Grau I | placas esparsas envolvendo menos de 50% da mucosa |
| Grau II | placas esparsas envolvendo mais de 50% da mucosa |
| Grau III | placas confluentes, reversíveis à insuflação, que recobrem circunferencialmente pelo menos 50% da mucosa |
| Grau IV | placas circunferenciais com estenose, não reversíveis à insuflação |

Fonte: Wilcox; Schwartz (1996)⁵⁶.

Ambas as classificações podem ser utilizadas,

segundo a preferência de cada profissional, sendo visualizada endoscopicamente, presença de placas distribuídas pela mucosa esofágica, conforme Figura 2.

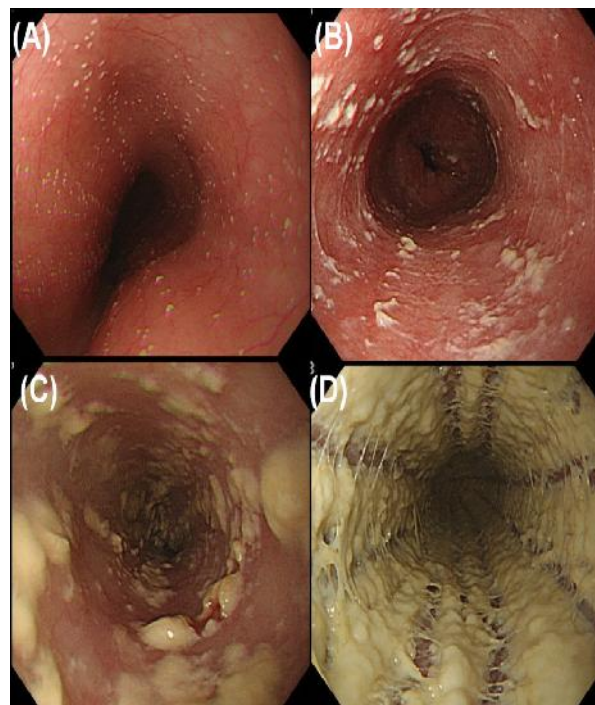


Figura 2: Imagens obtidas por Endoscopia digestiva Alta (EDA) demonstrando diferentes graus de infecção por *Candida*. (A) Grau I; (B) Grau II; (C) Grau III e (D) Grau IV. **Fonte:** Asayama *et al.* (2013)⁹⁹.

Segundo estudo realizado por Redah *et al.* (2001)⁵⁸, a confiabilidade do diagnóstico de Esofagite por *C. albicans* através da EDA foram avaliadas conforme o valor preditivo positivo (88,5%), valor preditivo negativo (100%), especificidade (83%) e sensibilidade (100%). Mesmo com tal confiabilidade, exames de confirmação micológica podem ser requeridos a fim de caracterizar a patologia, tendo em vista que a resposta ao medicamento dependerá da adesão das espécies à mucosa esofágica, bem como da sua capacidade de resistência *in vitro* à droga^{59,60}.

Em vista disso, o local em que o quadro infeccioso se encontra, pode orientar para os possíveis agentes causadores da infecção, bem como selecionar a droga adequada capaz de atingir a concentração terapêutica no local⁴⁹.

Tratamento

Os antifúngicos, também denominados por antimicóticos, são fármacos utilizados no tratamento de micoses, sendo estas divididas em micoses superficiais e micoses sistêmicas ou profundas⁶¹.

Para o tratamento de infecções em que se acredite ser de origem fúngica, é necessário que primeiramente se identifique o real agente etiológico, pois geralmente, os antifúngicos não possuem ação sobre bactérias e em sua maioria possui estreito espectro de ação⁶¹.

No tratamento de infecções bacterianas utilizam-se antibacterianos que causam leves alterações ou nenhuma ação na membrana do hospedeiro, o que não

acontece com os fármacos antifúngicos, devido à célula fúngica ser semelhante à célula humana, podendo assim, ser tóxico para as mesmas⁶².

Portanto, além do tipo de micose e seu agente etiológico, o estado geral em que o paciente se encontra e o fármaco antifúngico a ser utilizado, são aspectos que devem ser cautelosamente considerados para que se inicie o tratamento⁶².

Os medicamentos utilizados contra infecções fúngicas agem inibindo a proliferação dos fungos no organismo ou até mesmo provocando a sua destruição, sendo dessa forma, dividido por classes de acordo com o seu mecanismo de ação^{7,8}.

Os mais utilizados são os derivados imidazólicos, pirimidínicos, poliênicos, sulfamídicos, benzofurânicos, dentre outros⁶².

As candidíases sistêmicas apresentam manifestações clínicas variáveis e geralmente não específicas, podendo ser detectado casos com sintomatologia respiratória, cardíaca, hepática, esofágica, digestiva, renal e do sistema nervoso central^{63,64}.

Desse modo, a CE requer tratamento sistêmico por duas a três semanas, podendo ser utilizado azólicos (fluconazol - 100 a 200 mg/dia, itraconazol - 200 mg/dia ou voriconazol - 4mg/kg duas vezes ao dia), poliênicos (anfotericina B - 0,5 a 1mg/kg/dia) ou equinocandinas (caspofungina - 50mg/dia)⁴⁹.

Tal terapia pode ser realizada por via oral ou intravenosa (IV)⁶⁵. A terapia por via IV é indicada para pacientes que não suportam o tratamento oral, sendo recomendada a administração de fluconazol 400mg (6mg / kg) por dia ou utilizar uma equinocandina (caspofungina: carga de 70mg dose, em seguida, 50mg por dia; micafungina: 150mg por dia ou anidulafungina: 200mg por dia)⁶⁶. Todos os medicamentos pertencentes à classe das equinocandinas apresentam efeitos adversos mínimos e propriedades farmacológicas semelhantes em adultos⁶⁷.

Outra possibilidade, para os pacientes que não toleram terapia por via oral é a administração do desoxicolato de anfotericina B, porém esta não é muito requerida⁶⁶. Sua dose total diária é de 1mg/kg e deve ser administrada lentamente, num período de 4 a 6 horas, por via venosa⁶⁸. A anfotericina B é um antibiótico poliênico produzido pelo *Streptomyces nodosus*, onde, no Brasil é utilizada como antifúngico sistêmico, incluindo também a griseofulvina e nistatina nessa classe⁶¹.

Possui alta toxicidade podendo levar à deficiência de Potássio e Magnésio no sangue, bem como causar alterações da função renal. Durante sua administração pode ocorrer náuseas, febre, tremores, mialgia e até mesmo, de forma rara, alterações hemodinâmicas. Apresentações lipídicas de anfotericina B estão sendo comercializadas na atualidade, porém com custo mais elevado. Apresenta baixa nefrotoxicidade e eficácia constatada na prática clínica, no entanto, não possui ainda comprovação em estudos clínicos controlados,

não sendo aprovada, portanto, o seu uso na forma coloidal para o tratamento de infecções por *Candida*⁶⁸.

O cetoconazol foi o primeiro agente antifúngico de uso oral a ser empregado, porém, a sua utilização rotineira no tratamento de infecções por *Candida* o tornou restrito, pela sua baixa absorção, inúmeras interações medicamentosas e efeitos colaterais como alteração da síntese de testosterona e esteroides e hepatotoxicidade⁶⁹. Da mesma maneira, tratamentos tópicos para CE a base de clotrimazol e nistatina mostraram-se pouco eficazes⁷⁰.

Um marco importante no tratamento das infecções por *Candida*, referente à eficácia e segurança, ocorreu com a introdução da classe de antifúngicos triazólicos orais como o fluconazol em 1990 e o itraconazol em 1992.

O fluconazol possui efeitos mínimos na síntese de esteroides, podendo ser absorvido em qualquer pH gástrico^{71,72}. Dentre os triazóis, é o mais utilizado para o tratamento da CE pela sua facilidade de penetração tecidual, biodisponibilidade, efeitos colaterais reduzidos e tolerabilidade⁷³, sendo este, a droga de escolha para tal tratamento também devido a sua segurança e por promover resposta clínica rápida às infecções⁷⁴.

Outros integrantes da classe dos azóis como o itraconazol e o voriconazol também apresentaram semelhante eficácia no tratamento da maioria das espécies de *Candida*, porém manifestaram elevadas taxas de efeitos adversos, o que os classificam como agentes de segunda linha⁶⁵, devendo ser utilizados apenas quando os pacientes não respondem ao tratamento com fluconazol⁷⁵.

Cerca de 80% dos pacientes que apresentam infecções resistentes ao fluconazol atribuirão resposta à solução de itraconazol⁷⁶, bem como ao voriconazol, que também tem apresentado eficácia na terapia de candidíase resistente ao fluconazol⁷⁷.

Em pacientes infectados pelo vírus HIV, a incidência de infecções recorrentes por *Candida* diminuíram significativamente com o uso da terapia antirretroviral, sendo esta vigorosamente recomendada⁶⁶.

Barbaro *et al.* (1996)⁷⁸ realizaram um estudo em 2.213 pacientes HIV-positivos com primeiro diagnóstico de CE, para avaliar a eficácia do fluconazol e itraconazol após tratamentos por longos períodos. Neste estudo, observou-se cura tanto endoscopicamente quanto clinicamente em 96% dos pacientes tratados com fluconazol e em 65,6% dos que foram tratados com itraconazol, com evidente diferença quanto ao efeito terapêutico⁷⁸.

No entanto, algumas espécies de *Candida* apresentam *in vitro*, grande resistência ao fluconazol, como a *C. Krusei*, no qual sua resistência ocorre de forma intrínseca ou como a *C. glabrata*, cuja resistência é de forma intermediária^{71,79}.

O itraconazol, apesar de ser uma opção terapêutica bem tolerada na esofagite por *Candida*, apresenta toxicidade como reação adversa, notado em até 39%

dos pacientes, ocasionando consequentemente a interrupção do tratamento⁸⁰.

Estudo realizado por Jaruratanasirikul e Kleepkaew (1997)⁸¹ confirma o uso positivo deste fármaco, porém, enfatizam sobre a necessidade de ingestão de alimentos e bebidas ácidas durante o tratamento associado ao uso de antagonistas de receptores de H₂ (antiácidos), para que assim haja maior absorção da droga.

Mecanismo de Ação

Um dos componentes da membrana celular humana é o colesterol, o que as difere dos fungos, que ao invés deste, possui em sua membrana o esterol ergosterol¹.

O ergosterol é um componente essencial para a constituição da membrana fúngica, sendo a sua síntese, um dos processos de maior importância para o desenvolvimento do fungo. Desse modo, alguns medicamentos antifúngicos têm sua ação diretamente no ergosterol ou agem interrompendo a sua síntese, em algum momento do processo, para assim controlar a replicação fúngica^{7,8,82}.

Sendo assim, os antifúngicos podem atuar através da alteração da membrana celular fúngica, também podendo agir intracelularmente interrompendo a síntese de DNA, RNA e proteínas, processos estes fundamentais para a célula, ou até mesmo atuando na sua parede celular⁶².

Os compostos antifúngicos que pertencem à família poliênica, como a Anfotericina B e Nistatina, agem ligando-se de preferência ao ergosterol, causando poros na membrana citoplasmática fúngica e consequentemente promovendo o esvaziamento do conteúdo da célula, até a sua lise⁸³. Em baixas concentrações atuam inibindo o crescimento de algas, fungos e protozoários, porém, em altas concentrações, próxima ao limite de tolerância no homem, são fungicidas⁶¹.

Os azóis são quimioterápicos sinteticamente heterocíclicos, de característica bastante apolar, sendo subdivididos em imidazólicos (cetoconazol, econazol, clotrimazol e miconazol) e triazólicos (fluconazol, voriconazol, itraconazol, posaconazol, albaconazol e ravuconazol), baseado na quantidade de nitrogênio presente no anel azol, onde a diferença estrutural do

composto resulta em diferentes ligações do antifúngico às enzimas do citocromo P-450 dos fungos, possuindo dessa forma, alta versatilidade e amplo espectro de ação^{7,84}.

Os triazólicos sistêmicos possuem biotransformação lenta e exercem menos efeito sobre a síntese dos esteróis humanos quando comparados aos imidazólicos⁶¹. Antifúngicos pertencentes a esta classe agem inibindo a síntese do ergosterol, prejudicando assim, a integridade da membrana citoplasmática dos fungos¹.

Tanto os poliênicos quanto os imidazólicos possuem capacidade de se ligar até certo ponto ao colesterol presente na membrana celular humana, o que ocasiona consequentemente diversos efeitos colaterais tóxicos ao paciente durante o tratamento¹.

As equinocandinas (caspofungina, anidulafungina e micafungina) pertencem a uma nova classe de antifúngicos cuja via de administração é exclusivamente por via parenteral. Elas atuam impedindo a biossíntese da parede celular fúngica, por meio da inibição da 1-3 glucano sintase⁸⁵, enzima responsável pela síntese da 1,3- -D-glucana, um importante polissacarídeo fundamental na formação da parede celular dos fungos, sendo esta classe considerada fungicida para espécies de *Candida*^{36,83}.

Interações Medicamentosas

Define como Interação Medicamentosa (IM) a combinação de dois ou mais medicamentos, no qual a segurança ou eficácia de um fármaco é modificada consideravelmente pela presença de outro⁸⁶.

Em algumas circunstâncias, a interação pode trazer benefícios, o que justifica a prescrição associada a outros medicamentos⁸⁷. Já em outras situações, a interação pode diminuir a efetividade de um fármaco, podendo ser tão nociva quanto o aumento⁸⁶.

Neste aspecto, alguns medicamentos possuem interação com os principais fármacos antifúngicos utilizados no tratamento da CE, ocasionando prejuízos quando administrados simultaneamente, conforme listado na Tabela 3:

Tabela 3: Principais medicamentos que possuem interação com os antifúngicos utilizados no tratamento da CE. ASC: Área sob a curva (concentração plasmática da droga).

| Antifúngicos | Medicamentos | Principais Efeitos |
|--------------|--|---|
| Fluconazol | Ciclosporina e sulfonilureias orais | Aumenta a concentração plasmática. |
| | Fenitoína | Pode diminuir a biotransformação, aumentando suas concentrações plasmáticas. |
| | Varfarina | Pode diminuir a biotransformação, o que resulta o em aumento do tempo de protrombina. |
| | Rifampicina | Pode aumentar sua biotransformação, diminuindo sua concentração plasmática. |
| Itraconazol | Antiácidos e anti-histamínicos H ₂ | Reduzem sua absorção. |
| | Fenitoína ou Rifampicina | Reduzem seus níveis sanguíneos. |
| Voriconazol | Rifampicina, carbamazepina e barbitúricos de ação prolongada (fenobarbital). | Diminuem a concentração de voriconazol. |
| | Cimetidina e omeprazol. | Aumentam a concentração máxima de voriconazol. |
| | Sirolimus, terfenadina, astemizol, cisaprida, primozida e quinidina. | Tem sua concentração aumentada pelo uso do voriconazol. |

| | | |
|-----------------------|---|---|
| | Ciclosporina, tacrolimus | Aumento das suas concentrações máximas. |
| | Varfarina. | Duplica o tempo de protrombina. |
| | Fenitoína | Diminui a concentração máxima do voriconazol. |
| | Saquinavir, amprenavir, nelfenavir. | Inibe a biotransformação de inibidores da protease do vírus HIV (in vitro). |
| | Inibidores da transcriptase reversa (delavirdina e efavirenzo). | Inibem a biotransformação do voriconazol (in vitro). |
| Casposfungina | Ciclosporina | Produz elevações de AST e ALT. Aumenta a ASC da casposfungina. |
| | Tacrolimus | Produz redução da ASC do tacrolimus. |
| Anfotericina B | Flucitosina e outros antibióticos (rifampicina, tetraciclina). Adrenocorticóides, corticotrofina ou inibidores da anidrase carbônica. | Produz efeitos aditivos ou sinérgicos. Podem resultar em hipopotassemia grave induzida pela anfotericina B. |
| | Agentes antineoplásicos (mostardas nitrogenadas). | Podem aumentar sua toxicidade renal. |
| | Diuréticos depletos de potássio ou outros medicamentos nefrotóxicos. | Podem potencializar sua nefrotoxicidade |
| | Glicosídeos digitálicos ou bloqueadores neuromusculares não despolarizantes. | Pode induzir hipopotassemia |
| | | |

Fonte: Korolkovas; Cunha; França (2004)⁶¹.

Resistência aos Antifúngicos

A resistência fúngica aos medicamentos disponíveis para terapia têm aumentado de maneira relevante em resposta ao aumento da população imunocomprometida bem como pela sua frequente utilização, tanto para profilaxia quanto para o tratamento empírico⁸⁸. Tal resistência pode ocorrer de forma adquirida ou intrínseca, tendo dessa forma, contribuído para a ineficácia terapêutica das infecções⁸⁹.

A resistência intrínseca, também denominada por primária, é um aspecto herdado naturalmente de algumas espécies, não sendo neste caso, o contato prévio com um agente antifúngico o causador da resistência. Como exemplo pode ser citado a *C. Krusei* que possui intrinsecamente resistência ao fluconazol e o *Cryptococcus neoformans* com resistência aos antifúngicos pertencente à classe das equinocandinas^{90,91}.

No entanto, a resistência adquirida, também denominada por secundária, provém em geral de modificações gênicas, quando uma espécie susceptível adquire resistência fenotípica geralmente como resultado de tratamentos prolongados com antifúngicos^{90,91}.

Importância Profissional na Terapêutica

Devido à utilização prolongada dos medicamentos antifúngicos, bem como das interações medicamentosas que os mesmos apresentam, é fundamental que os profissionais da saúde possuam o conhecimento necessário referente às principais interações possíveis e da importância de se evitar a resistência fúngica⁹². Para que a efetividade terapêutica seja mantida é necessário que o uso das substâncias antimicrobianas seja realizado racionalmente e de forma sistemática, tendo em vista que a utilização progressiva dessas drogas para diferentes finalidades tem aumentado significativamente o aparecimento de agentes infecciosos com resistência a elas⁴⁹.

Os vírus, protozoários, bactérias e fungos são agentes infecciosos com capacidade fundamentalmente passível de responder à terapia antimicrobiana, porém, o mau emprego tanto das substâncias antifúngicas quanto de qualquer outra substância antimicrobiana, na terapêutica e profilaxia das infecções humanas, representa uma das principais causas da crescente resistência à terapia nos hospitais e na comunidade, além de também salientar juntamente a esse problema, a ocorrência de efeitos adversos⁴⁹.

Neste caso, para que o medicamento destinado à terapia microbiana exerça sua ação é necessário que a concentração ativa contra o agente infeccioso seja atingida no local onde o microrganismo se encontra, devendo ser administrado por uma via que garanta a sua absorção e a sua difusão pelos tecidos e órgãos infectados e em doses adequadas para que assim haja a obtenção da concentração terapêutica desejada⁴⁹.

A eliminação de tais substâncias ocorre após a distribuição pelo organismo, na forma ativa ou não, em período de tempo que varia conforme a droga administrada, obtendo normalmente, nas vias de eliminação, elevadas concentrações. Sendo assim, a compreensão da farmacocinética (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) é extremamente necessária para manter a concentração sanguínea e tissular eficaz contra os agentes infecciosos, além de influenciar no ajuste de doses, evitando dessa maneira a ocorrência de concentrações tóxicas nos pacientes que possuam a via de metabolização ou de eliminação comprometida⁴⁹.

Dessa maneira, o profissional médico deve se manter informado e com os conhecimentos atualizados sobre tais agentes infecciosos, bem como sobre a clínica e conduta necessária nas infecções, além do entendimento da farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos disponíveis, para que assim seja minimizada a ineficácia terapêutica dos medicamentos e também possam ser evitados possíveis erros nas

prescrições⁴⁹.

O profissional farmacêutico exerce um papel extremamente importante na terapêutica do paciente, sendo este capaz de orientar e sanar as dúvidas mais frequentes, como doses e posologias, relacionadas ao uso dos medicamentos⁹².

A Atenção Farmacêutica (AF) foi definida por Hepler e Strand (1990)⁹³ como um modelo profissional de práticas que atende as necessidades da terapia aplicada ao paciente e partir de então, diversas propostas diferentes surgiram. Em 1993, a Organização Mundial da Saúde (OMS) distendeu este conceito, na qual considera além das intervenções do profissional farmacêutico na identificação, prevenção e resolução de Problemas Relacionados a Medicamentos (PRM's), que o mesmo também possa atuar na prevenção de doenças e na promoção da saúde na comunidade⁹⁴.

Dessa forma, a AF torna-se imprescindível, pois representa um elo entre o médico e o paciente. Normalmente, após a escolha médica da terapia adequada, o último profissional da saúde com quem o paciente tem contato é o farmacêutico ou até mesmo, existem situações em que ocorre o oposto, onde o farmacêutico é quem destina o paciente a procurar uma consulta médica, sendo neste aspecto, considerado um profissional participante da responsabilidade de zelar pela qualidade de vida do paciente⁹⁵.

Além da dispensação de medicamentos, através da prática da AF, podem ser avaliados parâmetros que incluam fatores que levem à interferência da terapêutica, como interações medicamentosas e/ou alimentares, histórico de reações alérgicas, tabagismo e até mesmo ter a percepção da falta de adesão do paciente ao tratamento⁹⁵.

Sendo assim, tanto o diagnóstico quanto o tratamento de patologias inerente ao paciente, terão maior possibilidade de alcançar sucesso terapêutico com uma melhor interação entre os profissionais da área da saúde de diversas especialidades⁹².

Neste caso, a EDA, essencial para a realização de biópsias e escovações do esôfago, pode ser realizada por um gastroenterologista ou até mesmo por um cirurgião geral, sendo, através da histologia, confirmado ou não por um patologista o diagnóstico da CE. Em casos de infecções recorrentes ou resistentes ao tratamento, um infectologista pode ser indicado⁹⁶.

O profissional farmacêutico também se torna importante na terapêutica por contribuir significativamente com as diretrizes de doses. Além disso, evidencia-se que as ponderações entre os diversos profissionais de saúde podem ser fundamentais ao gerir os fatores que levam à imunodepressão⁹⁶.

5. CONCLUSÃO

A Candidíase esofágica é uma das diversas doenças fúngicas, frequentemente causada por levedura do gênero *Candida*, diagnosticada comumente em pacientes imunossuprimidos, embora também possa ocorrer em pacientes imunocompetentes.

O tratamento da CE é normalmente instituído por

terapia antifúngica, por meio da utilização de antimicóticos sistêmicos, com o intuito de aliviar os sintomas e prevenir recidivas, tendo em vista que a erradicação de tal infecção é rara. O conhecimento específico das classes de drogas, como as diferenças no espectro de atividade antifúngica, formulação, biodisponibilidade, efeitos colaterais e interações medicamentosas, são fatores indispensáveis para a escolha da terapia adequada.

REFERÊNCIAS

- [1] Porth CM, Kunert MP. Fisiopatologia. 6ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 2004.
- [2] 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* 1991; 151 (8):1567-1572.
- [3] Chaves GM, Cavalvanti MAQ, Porto ALF. Pathogenicity characteristics of stocked and fresh yeast strains. *Braz J Microbiol* 2003; 34(3):197-202.
- [4] Menezes EA, Guerra ACP, Rodrigues RCB, Peixoto MMLV, Lima LS, Cunha FA. Isolamento de *Candida spp.*, no mamilo de lactantes do banco de leite humano da Universidade Federal do Ceará e teste de suscetibilidade a antifúngicos. *J Bras Patol Med Lab* 2004; 40(5):299-305.
- [5] Kauffman CA. Candidíase. In: Goldman L, Ausiello DC. Tratado de Medicina Interna. 22ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005.
- [6] Molero G, Diez-Orejas R, Navarro-García F, et al. *Candida albicans*: genetics, dimorphism and pathogenicity. *Internat Microbiol. Madri* 199; 1(2):95-106.
- [7] Lacaz CS, Porto E, Martins JEC, Heins-vaccari EM, M. NT. Tratado de Micologia Médica. 9ª ed. São Paulo: Sarvier; 2002.
- [8] Sidrim JJC, Rocha MFG. Micologia Médica À Luz de Autores Contemporâneos. 1ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
- [9] Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48(5):503-35.
- [10] Lott TJ, Fundyga RE, Randall J, Kuikendall JA. The human commensal yeast, *Candida albicans*, has an ancient origin. *Fungal Genetics and Biology* 2005; 42 (5):444-451.
- [11] Macêdo DPC, Silva VKA, Farias AMA, et al. *Candida glabrata* esophagitis: New Case Reports And Management. *Brazilian Journal of Microbiology* 2008; 39 (2):279-281.
- [12] Andrén L, Theander G. Roentgenographic appearances of esophageal moniliasis. *Acta Radiologica* 1956; 46 (4):571-574.
- [13] Eras P, Goldstein MJ, Sherlock P. *Candida* infection of the gastrointestinal tract. *Medicine* 1972; 51(5):367-379.
- [14] Laufer I. Radiology of esophagitis. *Radiologic Clinics of North America* 1982; 20:687-699.
- [15] Kliemann DA, Pasqualotto AC, Falavigna M, et al. *Candida* esophagitis: species distribution and risk factors for infection. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo* 2008; 50(5):261-263.

- [16] Noyer CM, Simon D. Oral and esophageal disorders. *Gastroenterol Clin North Am* 1997; 26 (2):241-57.
- [17] Chen LI, Chang J, Kuo M, *et al.* Combined herpes viral and candidal esophagitis in a CAPD patient: case report and review of literature. *American Journal of Medical Science* 2007; 333 (3):191-193.
- [18] Gaissert HA, Breuer CK, Weissburg A, Mermel L. Surgical management of necrotizing *Candida* esophagitis. *Ann Thorac Surg* 1999; 67(1):231-3.
- [19] Tran HA, Vincent JM, Slavin MA, Grigg A. Esophageal perforation to angio-invasive *Candida glabrata* following hemopoietic stem cell transplantation. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9(4):1215-18.
- [20] Gock M, Schäfer M, Parren A, Demartines N, Clavien PA. Fatal esophageal perforation caused by invasive candidiasis. *Ann Thorac Surg* 2005; 80(3):1120-2.
- [21] Hurley R. Acute disseminated (septicaemic) moniliasis in adults and children. *Postgrad Med J.* 1964; 40: 644-53.
- [22] Hurley R, Winner HI. Pathogenicity in the genus *Candida*. *Mycopathol Mycol Appl* 1964; 24:337-46.
- [23] Mocroft A, Oancea C, Lunzen JV, *et al.* Decline in Esophageal Candidiasis and use of Antimicrotics in European Patients With HIV. *American Journal of Gastroenterology* 2005; 100:1446-1454.
- [24] Olmos MA, Araya V, Concetti H, *et al.* Oesophageal candidiasis: clinical and mycological analysis. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2005; 35(4):8-211.
- [25] Badarinarayanan G, Gowrisankar R, Muthulakshmi K. Esophageal Candidiasis in non-immune suppressed patients in a semi-urban town, Southern India. *Mycopathologia, Holanda* 2000; 149:1-4.
- [26] Wilhelm AB. Candidíase Esofágica – Características clínicas, identificação das espécies e sensibilidade ao Fluconazol em pacientes atendidos no Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC). [Dissertação] Pernambuco: Universidade Estadual de Pernambuco; 2007.
- [27] Krause W, Matheis H, Wulf K. Fungemia and funguria after oral administration of *Candida albicans*. *The Lancet, Germany* 1969; 1 (7595):598-599.
- [28] Zakikhany K, Naglik JR, Schmidt-Westhausen A, *et al.* In vivo transcript profiling of *Candida albicans* identifies a gene essential for interepithelial dissemination. *Cellular Microbiology* 2007; 9(12): 2938-2954.
- [29] [29]-Filler SG, Kullberg BJ. Deep-seated *Candida* infections. *American Society for Microbiology.* In R. A. Calderone (ed.), Washington 2002; 341-348.
- [30] Washington K, Gottfried MR, Wilson ML. Gastrointestinal cryptococcosis. *Modern Pathology* 1991; 4(6):707-711.
- [31] Prescott RJ, Harris M, Banerjee SS. Fungal infections of the small and large intestine. *Journal of Clinical Pathology* 1992; 45(9):806-811.
- [32] Lamps LW, Molina CP, West AB, *et al.* The pathologic spectrum of gastrointestinal and hepatic histoplasmosis. *American Journal of clinical pathology* 2000; 113(1):64-72.
- [33] Colombo AL, Guimarães T. Epidemiologia das infecções hematogênicas por *Candida spp.* *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, São Paulo* 2003; 36 (5):599-607.
- [34] Badiie P, Hashemizadeh Z. Opportunistic invasive fungal infections: diagnosis & clinical management. *Indian J Med Res* 2014; 139(2):195-204.
- [35] Yapar N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. *Ther Clin Risk Management* 2014; 10:95-105.
- [36] Colombo AL, Guimarães T, Camargo LF, *et al.* Brazilian guidelines for the management of candidiasis - a joint meeting report of three medical societies: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia and Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. *Braz J Infect Dis* 2013; 17(3):283-312.
- [37] Delaloye J, Calandra T. Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient. *Virulence* 2013; 5(1):01-09.
- [38] Couto EMP, Carlos D, Machado ER. Candidíase em neonatos: uma revisão epidemiológica. *Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde* 2011; 15(4):197-213.
- [39] Chocarro MA, Galindo TF, Ruiz-Irastorza G, *et al.* Risk factors for esophageal candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000; 19(2):96-100.
- [40] Takasawa H, Takahashi Y, Abe M, *et al.* An elderly case of type 2 diabetes which developed in association with oral and esophageal candidiasis. *Intern Med* 2007; 46(7): 90-387.
- [41] Yakoob J, Jafri W, Abid S, *et al.* *Candida* esophagitis: Risk factors in non-HIV population in Pakistan. *World Journal of Gastroenterology* 2003; 10(9):2328-2331.
- [42] Khosravi AR, Yarahmadi S, Baiat M, *et al.* Factors affecting the prevalence of yeasts in the oral cavity of patients with diabetes mellitus. *Journal Medical Mycology* 2008; 18(2):83-88.
- [43] Wilcox CM. Esophagitis in immunocompromised host. *The Esophagus* 1999; 55-539.
- [44] Baehr PH, McDonald GB. Esophageal infections: risk factors, presentation, diagnosis, and treatment. *Gastroenterology* 1994; 106(2):509-532.
- [45] Sood A, Sharma M, Jain NP, *et al.* Esophageal candidiasis following omeprazole therapy: a report of two cases. *Indian Journal of Gastroenterology* 1995; 14(2):71-72.
- [46] Scaringi L, Cornacchione P, Fettucciari K, *et al.* Activity inhibition of cytolytic lymphocytes by omeprazole. *Scandinavian Journal of Immunology* 1996; 44 (3): 204-214.
- [47] Greenson JK. Infections of the esophagus. *Pathology* 2002; 7(1): 19-26.
- [48] Vasquez JA. Invasive Oesophageal Candidiasis: Current and developing treatment Options. *Drugs* 2003; 63(10): 971-989.
- [49] Tavares W, Marinho LAC. Rotinas de Diagnóstico e tratamento das doenças infecciosas e parasitárias. 2ª ed. São Paulo: Atheneu; 2007.
- [50] Thapa BR, Kumar L. *Candida* Esophagitis After Antibiotic Use. *The Indian Journal of Pediatrics* 1989; 56(2):296-299.
- [51] Vidal APA, Pannain VLN, Bottino AMCF. Esofagites em pacientes com Síndrome de Imunodeficiência Adquirida. *Estudo Histológico e imunoistoquímico.* *Arq Gastroenterol* 2007; 4:309-314.
- [52] Lamps LW. Infectious disorders of the upper gastrointestinal tract (excluding *Helicobacter pylori*). *Diagnostic Histopathology* 2008; 14:427-435.
- [53] Wilcox CM, Karowe MW. Esophageal infections: etiology, diagnosis and management. *Gastroenterologist* 1994; 2 (3):188-206.
- [54] Werneck-Silva AL, Prado IB. The relationship Between immunological status and severity of endoscopic

- lesions in candida esophagitis is not perfect in HIV-infect patients. *Gastrointestinal Endoscopy* 2007; 65(5):1337.
- [55] Kods BE, Wickremesinghe C, Kozinn PJ, Iswara K, Goldberg PK. Candida esophagitis: a prospective study of 27 cases. *Gastroenterology* 1976; 71(5):715-9.
- [56] Wilcox CM, Schwartz DA. Endoscopic-Pathologic Correlates of Candida Esophagitis in Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Digestive Diseases and Sciences* 1996; 41(7):1337-1345.
- [57] Attwood SEA, Lamb CA. Eosinophilic oesophagitis and other non-reflux inflammatory conditions of the oesophagus: Diagnostic imaging and management. *Best Practice e Research Clinical Gastroenterology* 2008; 22(4):639-660.
- [58] Redah D, Konustse AY, Agbo K, *et al.* Is endoscopic diagnosis of Candida albicans esophagitis reliable? Correlations with pathology and mycology. *Gastroenterol Clin Biol* 2001; 25 (2):161-3.
- [59] Lyman CA, Garret KF, Peter J, *et al.* Increased Adherence of Fluconazole-Resistant isolates of Candida Species to explanted esophageal mucosa. *Eur J Microbiol Infect Dis* 1999; 18:213-216.
- [60] Walsh TJ, Gonzales CE, Piscitelli S, *et al.* Correlation between in vitro and in vivo antifungal activities in Experimental Fluconazole-Resistant Oropharyngeal and Esophageal Candidiasis. *Journal of Clinical Microbiology* 2000; 38 (6):2369-2373.
- [61] Korolkovas A, Cunha BCA, França FFAC. Dicionário terapêutico Guanabara. 11ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
- [62] Trubalsi LR, Alterthum F, Martinez MB, *et al.* *Microbiologia*. 4ª ed. São Paulo: Atheneu; 2005.
- [63] Pfaller M, Neofytos D, Diekema D, *et al.* Epidemiology and outcomes of candidemia in 3648 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH Alliance®) registry, 2004-2008. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2012; 74(4):323-31.
- [64] Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ, *et al.* Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis* 2009; 48(12):1695-703.
- [65] Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, *et al.* Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48(5):503-35.
- [66] Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, *et al.* Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62(4):1-50.
- [67] Chandrasekar PH, Sobel JD. Micafungin: a new echinocandin. *Clin Infect Dis* 2006; 42(8):1171-8.
- [68] Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Esophagitis. In: Mandell, Douglas, and Bennett's: Principles and Practice of Infectious Diseases. 8ª ed. Pennsylvania 2000.
- [69] Graybill JR. Future directions of antifungal chemotherapy. *Clinical infectious disease* 1992; 14(1):170-181.
- [70] Darouiche RO. Oropharyngeal and esophageal candidiasis in immunocompromised patients: treatment issues. *Clinical Infectious diseases* 1998; 26(2):259-72.
- [71] Redding S, Smith J, Farinacci G, Rinaldi M, *et al.* Resistance of Candida albicans to fluconazole during treatment of oropharyngeal candidiasis in a patient with AIDS: documentation by in vitrosusceptibility testin and DNA subtype analysis. *Clin. Inf. Dis* 1994; 18:240-2.
- [72] Kauffman CA. Role of azoles in antifungal therapy. *Clin. Infect. Dis* 1996; 22:148-153.
- [73] Demuria D, Forrest A, Rich J, *et al.* Pharmacokinetics and bioavailability of fluconazole in patients with AIDS. *Antimicrobial agentes and chemotherapy* 1993; 37(10):2187-2192.
- [74] Böhme A, Ruhnke M, Buchheidt D, *et al.* Treatment of fungal infections in hematology and oncology-guidelines of the infectious disease working party (AGIOF) of the German Society of Hematology and Oncology (DGOH), *Ann Hematol* 2003; 82(2):133-40.
- [75] Laine L, Dretler RH, Contreas CN, *et al.* Fluconazole Compared With Ketoconazole for the Treatment of Candida esophagitis in AIDS. A Randomized Trial. *Ann. Intern. Med.* 1992; 117(8):655-60.
- [76] Saag MS, Fessel WJ, Kaufman CA, *et al.* Treatment of fluconazole-refractory oropharyngeal candidiasis with itraconazole oral solution in HIV-positive patients. *AIDS Res Hum Retroviruses* 1999; 15(16):1413-7.
- [77] Ally R, Schurmann D, Kreisel W, *et al.* A randomized, double-blind, doubledummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2001; 33(9):1447-54.
- [78] Barbaro G, Barbarini G, Calderon W, *et al.* Fluconazole versus itraconazole for Candida esophagitis in acquired immunodeficiency syndrome. *Gastroenterology* 1996; 111(5):1169-1177.
- [79] Wingard JR., Merz WG, Rinaldi MG, *et al.* Increase in Candida krusei infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazol. *N England J Med.* 1991; 325 (18):1274-7.
- [80] Lange D, Pavao JH, Wu J, Klausner M. Effect of a cola beverage on the bioavailability of itraconazole in the presence of H2 blockers. *J Clin Pharmacol* 1997; 37 (6):535-540.
- [81] Jaruratanasirikul S, Kleepkaew A. Influence of an acidic beverage (Coca-Cola) on the absorption of itraconazol. *European Journal of clinical pharmacology.* 1997; 52 (3):235-237.
- [82] Versalovic J, Carroll KC, Funke G, *et al.* *Manual Of Clinical Microbiology*. 10ª ed. Washington, DC: American Society For Microbiology; 2011.
- [83] Vandeputte P, Ferrari S, Coste AT. Antifungal resistance and new strategies to control fungal infections. *Int J Microbiology* 2012; 1-26.
- [84] Carvalho VO. Identificação e análise de mutações no gene ERG11 de isolados de Candida susceptíveis e resistentes ao fluconazol. [dissertação] São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2011.
- [85] Chen SC, Slavin MA, Sorrell TC. Echinocandin antifungal drugs in fungal infections: a comparison. *Drugs* 2011; 71(1):11-41.
- [86] Cedraz KN, Santos MCJ. Identificação e caracterização de interações medicamentosas em prescrições médicas da unidade de terapia intensiva de um hospital público da cidade de Feira de Santana, BA. *Revista Sociedade Brasileira de Clínica Médica* 2014; 12(2):1-7.
- [87] [87]- Porto CC. *Interação Medicamentosa*, 1ª ed. São Paulo: Guanabara Koogan; 2011.
- [88] Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC. *Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.

- [89] Takahashi Y, Nagata N, Shimbo T, *et al.* Long-Term Trends in Esophageal Candidiasis Prevalence and Associated Risk Factors with or without HIV Infection: Lessons from an Endoscopic Study of 80, 219 Patients. *PLoS One* 2015;10(7):e0133589.
- [90] Quinto-Aleman D, Canerina-Amaro A, Hernández-Abad LG, Machín F, Romesberg FE, Gil-Lamaignere C. Yeasts acquire resistance secondary to antifungal drug treatment by adaptive mutagenesis. *PLoS One* 2012; 7(7):e42279.
- [91] Feng LJ, Wan Z, Wang XH, Li RY, Liu W. Relationship between antifungal resistance of fluconazole resistant *Candida albicans* and mutations in ERG11 gene. *Chin Med J (Engl)*. 2010; 123(5):544-8.
- [92] Silva CB, Limberger JB. Atenção farmacêutica ao paciente com micose. *Disc. Scientia. Série: Ciências da Saúde*, 2012; 13 (1): 1-14.
- [93] Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am. J. Hosp. Pharm* 1990; 47(3):33-543.
- [94] Organización Mundial de la Salud (OMS). Informe de la reunión de la OMS. El papel del farmacéutico en el sistema de atención de salud: Atención Farmacéutica. Tokio. [acesso 24 mar. 2019] Disponível em: <http://www.ops.org.bo/textocompleto/ime9848.pdf>
- [95] [Pereira ECMA, Borsato DM, Campos PM, *et al.* A importância da atenção farmacêutica para pacientes diabéticos portadores de micoses superficiais. *Visão Acadêmica* 2012; 13(3):24-39.
- [96] Robertson KD, Mehta D. Esophageal Candidiasis. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019. [Acesso 24 mar. 2019] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30725953>
- [97] Sharma V, De A, Ahuja A, *et al.* Acute Esophageal Necrosis Caused by Candidiasis in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Emergency Medicine*, 2016; 51(1):77-79.
- [98] Cezar R, Nogueira DF, Valério LB, *et al.* Case 2. *Rev. Med. Minas Gerais* 2016; 26 (1795). [acesso 29 mar. 2019] Disponível em: <http://www.rmmg.org/artigo/detalhes/2076>.
- [99] Asayama N, Nagata N, Shimbo T, *et al.* S Relationship between clinical factors and severity of esophageal candidiasis according to Kodosi's classification. *Diseases of the Esophagus*, 2013; 27(3):214-219.