

Talidomida como terapia adjuvante em um caso de úlcera esofágica idiopática associada ao HIV

Thalidomide as Adjunctive Therapy in a Case of HIV-Associated Idiopathic Esophageal Ulcer



Bárbara Redondo Shinoda^{1*}

Erika Yuki Mogami Bomfim¹

Leonardo Carrara Matsuura¹

Jorge Barros Torresi¹

Arthur Moura Sarmento¹

Camila Rodrigues¹

¹ Instituto de Infectologia Emílio Ribas,
São Paulo, SP, Brasil.



Submetido: 23 Outubro 2025

Aceito: 21 Junho 2026

Publicado: 24 Julho 2026

***Autor para correspondência:**

Bárbara Redondo Shinoda

E-mail: barbararshinoda@gmail.com

DOI: 10.66004/2764-734X.e20260675-pt

RESUMO

A úlcera esofágica idiopática associada ao HIV é uma manifestação rara da imunossupressão avançada, sem conduta terapêutica bem estabelecida. Relatamos o caso de uma paciente de 19 anos com dor epigástrica, odinofagia e perda ponderal, cuja endoscopia identificou úlcera extensa no esôfago distal. A biópsia desta lesão foi inespecífica e em meio a exames sorológicos constatou-se infecção pelo HIV. A contagem de células CD4 no sangue foi de 5 células/ μ L e logo foi iniciada terapia antirretroviral. Uma segunda endoscopia revelou piora do processo inflamatório e da úlcera esofágica e, apesar de não se ter estabelecido um diagnóstico etiológico, optou-se pelo tratamento empírico com ganciclovir substituído depois por foscarnet. A ausência de melhora clínica mesmo depois de duas semanas de tratamento motivou novo exame cujos achados endoscópicos evidenciaram piora ainda mais acentuada da lesão, com biópsias igualmente inconclusivas. Cogitou-se, assim, o diagnóstico de úlcera idiopática associada ao HIV (agravada ou não por uma possível síndrome de reconstituição imune) e decidiu-se pela introdução de 100 mg/dia de talidomida. Decorridas quatro semanas, houve resolução clínica e cicatrização endoscópica completa, ratificando o papel imunomodulador e anti-inflamatório da talidomida como uma possível terapia adjuvante neste tipo de situação sem comprovação da causalidade.

Descritores: Infecções Oportunistas Relacionadas com a AIDS, Doenças do Esôfago, Talidomida, Relato de Caso.

ABSTRACT

HIV-associated idiopathic esophageal ulcer is a rare manifestation of advanced immunosuppression with no well-established therapeutic management. We report the case of a 19-year-old female patient presenting with epigastric pain, odynophagia, and weight loss, whose endoscopy identified an extensive ulcer in the distal esophagus. The biopsy of this lesion was nonspecific, and serological testing revealed HIV infection. The blood CD4 cell count was 5 cells/ μ L, and antiretroviral therapy was promptly initiated. A second endoscopy revealed worsening of the inflammatory process and the esophageal ulcer; despite the lack of an etiological diagnosis, empirical treatment with ganciclovir was chosen, which was later switched to foscarnet. The absence of clinical improvement even after two weeks of treatment prompted a new examination, whose endoscopic findings showed an even more pronounced worsening of the lesion, with equally inconclusive biopsies. Thus, a diagnosis of HIV-associated idiopathic ulcer (potentially aggravated by a possible immune reconstitution inflammatory syndrome) was considered, and the introduction of thalidomide at 100 mg/day was decided. After four weeks, there was clinical resolution and complete endoscopic healing, confirming the immunomodulatory and anti-inflammatory role of thalidomide as a potential adjunctive therapy in this type of scenario without proven causality.

Headings: AIDS-Related Opportunistic Infections, Esophageal Diseases, Thalidomide, Case Report.

INTRODUÇÃO

A úlcera esofágica idiopática associada ao vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um diagnóstico de exclusão descrito em pacientes com imunossupressão avançada após investigação negativa para infecções oportunistas e neoplasias^{1,2}. Seu manejo não é bem estabelecido e recomendações terapêuticas são limitadas^{3,4,5}. Relatamos um caso com resposta ao uso da talidomida, reforçando seu papel imunomodulador e anti-inflamatório como possível terapia adjuvante em algumas situações específicas.

RELATO DO CASO

Uma mulher de 19 anos, sem antecedentes patológicos ou comorbidades conhecidas, procurou atendimento médico devido a queixas de dor epigástrica e queimação retroesternal há cerca de um mês. Os sintomas pioravam após a alimentação e eram acompanhados de náuseas e vômitos pós-prandiais levando a anorexia e perda ponderal não quantificada. Medicada inicialmente apenas com analgésicos e antieméticos, evoluiu com piora clínica que a motivou a procurar um gastroenterologista, o qual solicitou uma endoscopia digestiva alta. Este exame evidenciou uma úlcera no terço distal do esôfago (imagens não disponíveis), cujas biópsias demonstraram inflamação crônica inespecífica com tecido de granulação, sem evidência de agentes infecciosos ou de inclusões virais. Iniciou-se tratamento com inibidor de bomba de prótons e em meio a exames laboratoriais de rotina foram solicitadas sorologias para hepatites B e C, sífilis e HIV, esta última com resultado reagente. Foi encaminhada, então, a Serviço de Atendimento Especializado, onde se constatou uma contagem inicial de linfócitos T CD4+ de 5 células/ μ L e carga viral do HIV de 1.703 cópias/mL. Foi iniciada terapia antirretroviral (TARV) com tenofovir, lamivudina e dolutegravir. Devido à persistência dos sintomas, entretanto, decidiu-se logo depois pela internação em hospital terciário para ampliar a investigação de possíveis doenças oportunistas.

Uma nova endoscopia digestiva alta revelou lesão ulcerada extensa e profunda no esôfago distal, medindo aproximadamente 6 cm, com fundo recoberto por fibrina e bordas elevadas (Figura 1).

As biópsias endoscópicas evidenciaram esofagite crônica intensa e erosiva com raras alterações citopáticas. A pesquisa direta de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR) e de fungos foi negativa, assim

como foram as técnicas imunohistoquímicas utilizadas para identificação de citomegalovírus (CMV) e vírus herpes simples (HSV). Tomografias computadorizadas de tórax, abdome e crânio não demonstraram alterações relevantes. Considerando a elevada frequência de esofagite por CMV diante deste aspecto endoscópico em paciente com imunossupressão avançada, optou-se pelo tratamento empírico com ganciclovir apesar da ausência de confirmação etiológica. Também foram introduzidos profilaxia para pneumocistose com sulfametoxazol-trimetoprim e tratamento preventivo da infecção latente por tuberculose com isoniazida. A terapia antirretroviral (iniciada três semanas antes da admissão hospitalar) foi mantida.

Após três dias de tratamento com ganciclovir, a paciente evoluiu com bicitopenia, incluindo anemia significativa e leucopenia atribuídas à possível mielotoxicidade medicamentosa em contexto de imunossupressão avançada. Optou-se, então, pela substituição do ganciclovir por foscarnet associado ao uso de filgrastim.

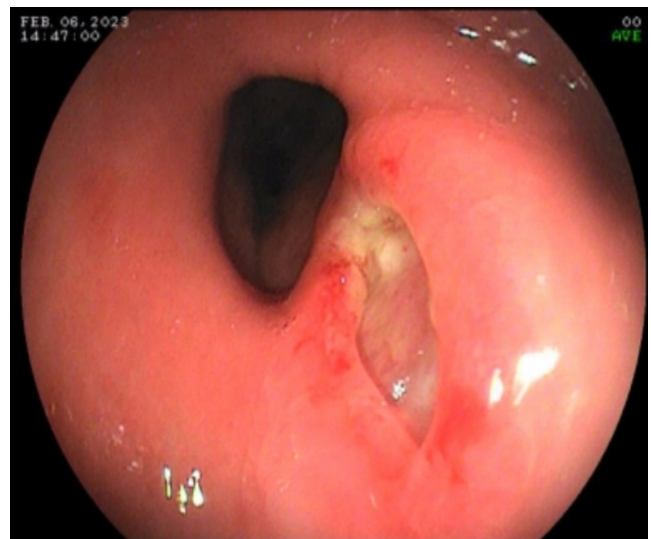


Figura 1: Imagem da endoscopia digestiva alta realizada no início da internação hospitalar demonstrando úlcera extensa no terço distal do esôfago, caracterizada por fundo fibrinoso, limites bem definidos e bordas pouco elevadas, com a mucosa adjacente levemente hiperemiada.

Devido à persistência dos sintomas depois de duas semanas de terapia antiviral específica, procedeu-se a nova endoscopia (a terceira realizada pela paciente) que demonstrou evidente progressão da úlcera com acentuado edema da mucosa provocando obstrução parcial de cerca de dois terços da luz esofágica (Figuras 2A e 2B).

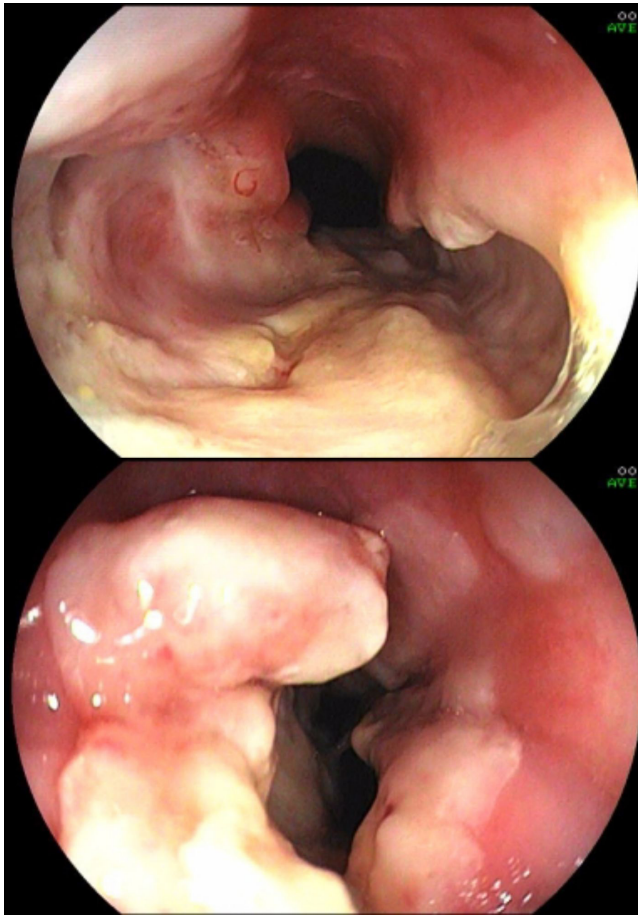


Figura 2: Imagens da endoscopia digestiva alta realizada depois de 15 dias do primeiro exame ilustrando progressão evidente da úlcera esofágica tanto na sua extensão quanto na profundidade, agora com margens elevadas e irregulares, recoberta por exsudato fibrinoso espesso e associada a acentuado edema e hiperemia da mucosa adjacente (2A). O processo inflamatório determina importante redução do lúmen, acometendo aproximadamente dois terços da luz esofágica (2B).

Novas biópsias mantiveram o padrão histológico inespecífico e todas as pesquisas e estudos imunohistoquímicos continuaram negativos para BAAR, fungos, CMV, HSV e agora herpesvírus humano tipo 8.

Diante da piora endoscópica e exclusão das principais etiologias infecciosas nesse contexto, considerou-se o diagnóstico de úlcera esofágica idiopática associada ao HIV, possivelmente agravada pela síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIRI), embora não houvesse ainda novos dados imunoviológicos naquele momento. Decidiu-se pela suspensão do foscarnet.

A importante restrição alimentar em consequência dos sintomas dolorosos sofridos pela paciente, no entanto, motivou a introdução (decorrido um mês e meio do início da TARV) de talidomida na dose de

100 mg ao dia, devidamente precedida por avaliação ginecológica especializada e a instituição de injeção hormonal contraceptiva e método anticoncepcional de barreira. A talidomida foi mantida por quatro semanas, período em que a paciente evoluiu com melhora progressiva da dor e da ingesta alimentar. Nova endoscopia de controle (o quarto exame) nesta ocasião evidenciou cicatrização completa da úlcera esofágica (Figura 3). Não foi administrado nenhum tipo de corticoide durante toda a internação hospitalar.



Figura 3: Imagem endoscópica do exame realizado após quatro semanas de uso da talidomida (associada à terapia antirretroviral) demonstrando cicatrização completa da úlcera esofágica.

DISCUSSÃO

As úlceras esofágicas em pessoas imunodeprimidas como as que vivem com HIV/aids (PVHA) possuem etiologias distintas das observadas em indivíduos imunocompetentes, pois predominam as infecções fúngicas, a tuberculose e, sobretudo, as reativações virais como CMV e HSV³. Neste contexto, o CMV é a etiologia mais frequentemente associada a lesões ulcerativas profundas do esôfago, especialmente em PVHA com imunossupressão avançada². Vale lembrar, contudo, que o diagnóstico de aids na paciente em questão era até então desconhecido, tendo sido bastante oportuna a investigação inicial feita com o intuito de justificar este achado endoscópico um tanto quanto inusitado numa jovem de 19 anos.

O padrão morfológico das lesões visualizadas endoscopicamente não é suficiente para diferenciar a etiologia das úlceras esofágicas, muito menos distinguir os diversos agentes virais^{2,3}. Pelo fato do CMV ser o mais prevalente, a opção pelo tratamento empírico com ganciclovir pode ser considerada como tendo sido coerente e adequada, embora esta definição diagnóstica nunca tenha sido confirmada.

O próprio HIV, por outro lado, pode afetar diretamente a mucosa gastrointestinal. Foi o que confirmou um estudo que detectou em 12 de 16 pacientes com úlceras esofágicas gigantes, até então consideradas como idiopáticas, a presença do gene *pol* do HIV nas amostras biopsiadas¹. Este resultado baseou-se na Reação em Cadeia da Polimerase com Transcrição Reversa do RNA mensageiro extraído dos tecidos, cuja técnica e alvos genéticos, entretanto, são pouco disponíveis na prática clínica - talvez este seja o motivo de se manter o termo “idiopáticas” na nomenclatura deste tipo de úlcera associada ao HIV. De qualquer forma, esta agressão tecidual (mesmo que de autoria “desconhecida”) pode gerar uma maior ou menor resposta inflamatória que compromete a integridade da barreira mucosa, favorece a translocação bacteriana e perpetua uma inflamação local mediada por citocinas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)^{6,7}.

Por ser um diagnóstico de exclusão e implicar na obrigatória investigação e afastamento das outras etiologias infecciosas mais frequentes por meio de biópsias associadas a técnicas histológicas e microbiológicas específicas^{2,3}, as úlceras esofágicas associadas ao HIV são consideradas uma entidade menos comum nesse contexto. E além de ser uma hipótese diagnóstica pouco lembrada, o tratamento das úlceras idiopáticas associadas ao HIV também é bastante desafiador. A TARV desponta como estratégia fundamental, pois a supressão viral e a recuperação imune, por si só, podem promover a desinflamação e cicatrização da mucosa gastrointestinal⁶. A resposta à TARV, no entanto, pode ser lenta ou incompleta em casos de lesões extensas, impactando significativamente na nutrição e na qualidade de vida dos pacientes^{3,6}. Também é preciso destacar que a piora evolutiva da lesão no caso aqui relatado ocorreu logo após o início da terapia antirretroviral, fato que pode corresponder ao fenômeno da SIRI³. Embora não tenha sido possível sua confirmação através de uma nova contagem de linfócitos T CD4+ ou quantificação da carga viral do HIV naquele período, a hipótese é sustentada pelo contexto de imunossupressão avançada inicial e pelo início recente da TARV baseada em dolutegravir, inibidor da integrase de segunda geração com alta barreira genética à resistência. Esse agravante não exclui, todavia, o diagnóstico de úlcera esofágica idiopática associada ao HIV.

Dentre as terapias imunomoduladoras e anti-inflamatórias aplicáveis à SIRI e a úlceras mucosas inespecíficas (como, por exemplo, na estomatite aftosa recorrente), os corticosteroides têm sido o principal

recurso terapêutico utilizado^{8,9}, mas não foram neste caso. A talidomida, por outro lado, tem sido empregada em algumas condições inflamatórias gastrointestinais como a doença de Crohn, a doença inflamatória intestinal refratária, no manejo de sangramento gastrointestinal associado a lesões vasculares como angiodisplasias, além de manifestações ulcerativas inespecíficas da mucosa¹⁰⁻¹³. Seu mecanismo envolve inibição da síntese de TNF- α e modulação de citocinas pró e anti-inflamatórias^{4,5,11,12}. Embora um pouco antigas, há evidências clínicas da eficácia da talidomida em úlceras idiopáticas associadas ao HIV^{4,5}, enquanto estudos mais recentes sugerem um papel regulador do fármaco na interação entre a microbiota, a inflamação da mucosa e a resposta imune do paciente, ampliando a compreensão dos mecanismos envolvidos em doenças ulcerativas da mucosa gastrointestinal^{14,15}.

Apesar de sua eficácia, vale lembrar que a talidomida está associada a efeitos adversos significativos como neuropatia periférica e existe, sobretudo, alto risco teratogênico^{4,5,11}, motivo pelo qual a paciente aqui retratada (em idade fértil) foi submetida à avaliação ginecológica para descartar eventual gravidez e para direcionar métodos anticoncepcionais eficazes.

CONCLUSÃO

A associação entre a TARV e a talidomida neste caso coincidiu com melhora clínica significativa e cicatrização endoscópica completa da lesão no esôfago, ratificando um possível papel adjuvante da talidomida em casos selecionados de úlcera idiopática associada ao HIV. Convém reforçar, no entanto, que não foi possível estabelecer relação causal definitiva, fato que destaca ainda mais a exigência absoluta de se descartar outras etiologias neste contexto. O manejo das úlceras gastrointestinais idiopáticas associadas ao HIV ainda representa um desafio clínico e estudos comparando a eficácia e a segurança da talidomida com outras estratégias terapêuticas como corticosteroides e/ou agentes biológicos anti-TNF- α são bem-vindos e necessários.

“Este relato de caso goza de uma declaração oficial de sua instituição de origem com a devida ciência e aprovação ética, além de ter sido submetido à revisão por pares antes da sua publicação. Os autores declaram não haver nenhum tipo de patrocínio ou conflito de interesses. Vale ressaltar que os relatos de caso são um valioso recurso de aprendizado para a comunidade científica, mas não devem ser utilizados isoladamente para guiar opções diagnósticas ou terapêuticas na prática clínica ou em políticas de saúde. Este é um artigo de livre acesso, distribuído sob os termos da Creative Commons Attribution License (CC-BY), os quais permitem acesso imediato e gratuito ao trabalho e autoriza qualquer usuário a ler, baixar eletronicamente, copiar, distribuir, imprimir, procurar, estabelecer um link para indexação, ou utilizá-lo para qualquer outro propósito legal, sem solicitar permissão prévia à Editora ou ao autor, desde que a origem de sua publicação e autoria sejam devidamente citadas.”

REFERÊNCIAS

1. Lv B, Cheng X, Gao J, Zhao H, Chen L, Wang L, et al. Human immunodeficiency virus (HIV) is highly associated with giant idiopathic esophageal ulcers in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patients. *Am J Transl Res*. 2016; 8(10):4464-4471. PMID: 27830031; PMCID: PMC5095340.
2. Wilcox CM, Straub RF, Schwartz DA. Prospective endoscopic characterization of cytomegalovirus esophagitis in AIDS. *Gastrointest Endosc*. 1995; 42(6):573-577. doi: 10.1016/s0016-5107(94)70215-2
3. National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America Panel on Opportunistic Infections in Adults and Adolescents With HIV. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in Adults and Adolescents With HIV [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health; updated 2026 May 27 [cited 2026 Jun 16]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK586304/>
4. Jacobson JM, Spritzler J, Fox L, Fahey JL, Jackson JB, Chernoff M, et al. Thalidomide for the treatment of esophageal aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*. 1999; 180(1):61-67. doi:10.1086/314834
5. Alexander LN, Wilcox CM. A prospective trial of thalidomide for the treatment of HIV-associated idiopathic esophageal ulcers. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1997; 13(4):301-304. doi:10.1089/aid.1997.13.301
6. Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2015; 1:15035. doi:10.1038/nrdp.2015.35
7. Brenchley JM, Douek DC. Microbial translocation across the gastrointestinal tract. *Annu Rev Immunol*. 2012; 30:149-173. doi:10.1146/annurev-immunol-020711-075015
8. Altenburg A, El-Haj N, Micheli C, Puttkammer M, Abdel-Naser MB, Zouboulis CC. The treatment of chronic recurrent oral aphthous ulcers. *Dtsch Arztebl Int*. 2014; 111(40):665-673. doi: 10.3238/arztebl.2014.0665
9. Lau CB, Smith GP. Recurrent aphthous stomatitis: a comprehensive review and recommendations on therapeutic options. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2022; 35(6):e15500. doi:10.1111/dth.15500
10. Jian Y, Wang F, Zhao M, Han X, Wang X. Efficacy and safety of thalidomide for recurrent aphthous stomatitis. *BMC Oral Health*. 2024; 24:1149. doi:10.1186/s12903-024-04923-1
11. Bousvaros A, Mueller B. Thalidomide in gastrointestinal disorders. *Drugs*. 2001; 61(6):777-787. doi:10.2165/00003495-200161060-00006
12. Fabian E, Königsbrügge O, Krejs GJ, Unseld M. Thalidomide for the management of gastrointestinal bleeding in a palliative care setting. *Oncology*. 2023; 101(2):107-112. doi:10.1159/000533437
13. Lichtenstein GR, Hanauer SB, Sandborn WJ. Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104(2):465-483. doi:10.1038/ajg.2008.174
14. Wang X, Xiong K, Huang F, Huang J, Liu Q, Duan N, et al. A metagenome-wide association study of the gut microbiota in recurrent aphthous ulcer and regulation by thalidomide. *Front Immunol*. 2022; 13:1018567. doi:10.3389/fimmu.2022.1018567
15. Lin D, Yang L, Wen L, Lu H, Chen Q, Wang Z. Crosstalk between the oral microbiota, mucosal immunity, and the epithelial barrier regulates oral mucosal disease pathogenesis. *Mucosal Immunol*. 2021; 14(6):1247-1258. doi:10.1038/s41385-021-00413-7