

Enteropatógenos relacionados à diarreia em pacientes HIV que fazem uso de terapia anti-retroviral

Enteropathogens relating to diarrhea in HIV patients on antiretroviral therapy

Áurea Regina Telles Pupulin¹, Paula Galdino Carvalho¹, Leticia Nishi¹, Celso Vataru Nakamura¹ e Ana Lucia Falavigna Guilherme¹

RESUMO

A etiologia do processo diarreico na AIDS pode ser causada por vírus, bactérias, fungos, protozoários e helmintos, assim como pelo próprio HIV. Este trabalho avaliou enteropatógenos relacionados à diarreia em pacientes HIV que fazem uso de terapia anti-retroviral. Os métodos parasitológicos utilizados foram Faust, Hoffmann e Kinyoun. O isolamento e cultura dos fungos foram realizados conforme metodologia recomendada por NCCLS M27-A standard. A identificação das espécies de leveduras foi realizada através da reação em cadeia da polimerase. O isolamento de bactérias, foi feito em agar Mac Conkey e agar SS, a identificação das espécies através do Enterokit B (Probac do Brasil) e métodos bioquímicos. Foram avaliados 49 pacientes, 44,9% apresentaram enteroparasitas, 48,1% *Candida sp* com 61,5% *Candida albicans*, 7,6% *Candida sp* e 30,7% *Candida não-albicans*. Foram isoladas bactérias de 72% dos pacientes, 49% *Escherichia coli*, 13% *Salmonella paratyphi*, *Klebsiella sp* ou *Proteus* e 6% *Citrobacter freundii* ou *Yersinia sp*. Houve alta prevalência de *Candida sp* nos pacientes HIV com diarreia e foram isoladas espécies não *albicans* cuja presença pode ser entendida como cúmplice ou causa da infecção.

Palavras-chaves: Diarreias. Candidíase. HIV. Parasitoses.

ABSTRACT

The etiology of the diarrheic process in AIDS may be caused by viruses, bacteria, fungi, protozoa or helminths, as well as HIV itself. This study evaluated enteropathogens relating to diarrhea in HIV patients who were on antiretroviral therapy. The parasitological methods used were Faust, Hoffmann and Kinyoun. Isolation and culturing of fungi were carried out in accordance with the methodology recommended by the NCCLS M27-A standard. The yeast species were identified using the polymerase chain reaction (PCR). Bacteria were isolated on MacConkey and SS agar and the species were identified using Enterokit B (Probac do Brasil) and biochemical methods. Forty-nine patients were evaluated: 44.89% presented enteroparasites and 48.1% presented *Candida sp*, of which 61.5% were *Candida albicans*, 7.6% were *Candida sp* and 30.7% were *Candida non-albicans*. Bacteria were isolated from 72% of the patients, of which 49% were *Escherichia coli*, 13% *Salmonella paratyphi*, *Klebsiella sp* or *Proteus* and 6% *Citrobacter freundii* or *Yersinia sp*. There was high prevalence of *Candida sp* in HIV patients with diarrhea and non-*albicans* species were isolated. Their presence could be taken to mean that they were accomplices in or causes of the infection.

Key-words: Diarrhea. Candidiasis. HIV. Parasitosis.

Desde os primeiros casos descritos e compatíveis com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), alterações clínicas relacionadas ao trato gastrointestinal tem sido de alta prevalência, destacando-se principalmente quadros diarreicos⁴.

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) foi inicialmente considerado causa dos sintomas intestinais em pacientes HIV com ausência de patógenos causadores de diarreia. É comum em pacientes HIV/AIDS o encontro de apoptose, abscessos, atrofia das vilosidades, má absorção e digestão. A presença da diarreia patógeno-negativa depende de extensa investigação diagnóstica e

da definição de diarreia. Muitos pacientes têm diarreia de pouco volume que é controlada espontaneamente ou com um agente antimotilidade, resposta esta que concorda com a síndrome do colon irritável^{4,17}.

A etiologia do processo diarreico na AIDS é variável, podendo ser causada por vírus, bactérias, fungos, protozoários e helmintos⁴, assim como pelo próprio HIV que determina efeitos diretos sobre a mucosa intestinal, produzindo a enteropatia da AIDS⁴.

Muitas espécies de enteroparasitas passaram a ter importância como agentes potencialmente patogênicos para os pacientes infectados com o HIV, principalmente nos doentes com número de linfócitos T CD4 menor que 200 células/mm³.

Parasitas intestinais como o *Cryptosporidium parvum*, assumem lugar de destaque causando doenças graves nestes pacientes, destacando-se ainda microsporídiase e isosporíase¹⁷. Bactérias e fungos leveduriformes principalmente espécies

1. Departamento de Análises Clínicas, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, PR.
Endereço para correspondência: Dra Aurea Regina T. Pupulin. DAC/UEM. Av. Colombo 5790, 87020-900 Maringá-PR.
e-mail: artupulin@uem.br
Recebido para publicação em 10/07/08
Aceito em 28/08/2009

do gênero *Candida* são também apontados como agentes de diarreias. A prevalência de *Candida* sp em pacientes HIV/AIDS varia de 7,6% a 39,1%^{5 12}.

Devido às condições socioeconômicas os países subdesenvolvidos e as nações em desenvolvimento como o Brasil apresentam maior contingente de casos de parasitoses intestinais tanto em imunodeprimidos quanto em imunocompetentes⁷.

A incidência de infecções hospitalares por fungos tem aumentado substancialmente nas últimas décadas acarretando altos índices de mortalidade que atingem até 60% dos óbitos por infecções hospitalares²⁹. Até alguns anos atrás *Candida albicans* era a espécie de maior interesse clínico, contudo, paralelamente ao aumento geral das candidemias observou-se aumento das infecções de corrente sanguínea por espécies de *Candida* não-*albicans*, sendo *Candida parapsilosis* e *Candida tropicalis* os patógenos mais importantes. As razões para essa inversão no padrão de distribuição das espécies pode estar fortemente relacionadas com o potencial de virulência destes microrganismos e ao uso profilático e empírico de drogas antifúngicas²⁵. Uma das principais causas de infecção por leveduras nos pacientes hospitalizados pode ser de origem endógena associada às condições em que este paciente se encontra (pacientes internados em unidades de terapia intensiva, submetidos a procedimentos invasivos, entre outros)²⁰. Entre os patógenos entéricos, a *Escherichia coli* foi reconhecida como sendo fortemente associada com a diarreia persistente. Além disso, pessoas infectadas com o vírus da imunodeficiência humana apresentam um grande risco de contrair salmoneloses quando comparados à população em geral. Devido à dificuldade de erradicar infecções causadas por *Salmonella* em pacientes portadores de HIV/AIDS o longo tratamento com antibióticos é justificado^{19 25}.

No Paraná, o primeiro caso de AIDS foi notificado em 1984. A 15ª Regional de Saúde envolve 30 municípios da região Noroeste do Paraná com um total de 1.480 casos registrados até 2006, 925 masculino e 555 femininos, sendo Maringá o município com maior número de casos notificados pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINANW/SE/15ªRS).

Este trabalho avaliou enteropatógenos relacionados a diarreia em pacientes HIV/AIDS considerando a inexistência de um estudo regional.

MATERIAL E MÉTODOS

A população em estudo constituiu-se de pacientes portadores de HIV atendidos em um Centro de Apoio Maringá-Paraná. A casa de Apoio atende pacientes de baixa renda que são encaminhados pela 15ª Regional de Saúde.

Para coleta de dados socioeconômicos foi aplicado um questionário constando os itens: hábitos de vida, renda familiar, escolaridade, uso de álcool/drogas ilícitas, uso de medicamentos, taxa de linfócitos TCD4+ e ocorrência de infecções oportunistas.

Para os exames parasitológicos foram coletadas três amostras fecais em frascos contendo conservante (formol 10%). As amostras eram coletadas em dias alternados e depois enviadas ao Laboratório de Parasitologia Básica do Departamento de Análises

Clínicas da Universidade Estadual de Maringá para o exame copro-parasitológico. Os métodos parasitológicos utilizados foram Faust¹¹, Hoffmann¹³ e coloração de Kinyoun para pesquisa de *Cryptosporidium* sp².

Para o exame microbiológico, foram distribuídos potes estéreis identificados e a coleta era feita imediatamente antes do envio ao laboratório de Microbiologia Básica da Universidade Estadual de Maringá. O isolamento e cultura dos fungos foram realizados conforme metodologia recomendada por NCCLS M27-A standard¹⁶. As amostras de fezes foram diluídas em salina estéril para posterior semeadura em Agar Sabouraud dextrose com 0,02% de cloranfenicol. Os isolados foram cultivados em meio seletivo diferencial CHROMagar *Candida* (Difco do Brasil) para a identificação presuntiva das amostras. A cultura pura do isolado foi obtida a partir de uma única colônia. A identificação das espécies de leveduras foi realizada através da reação em cadeia da polimerase (PCR) descrita por Ahmad e cols¹. Para o isolamento de bactérias, as fezes foram diluídas em salina estéril e caldo selenito para posterior semeadura em agar Mac Conkey e agar SS, respectivamente. A identificação das espécies foi realizada através do Enterokit B (Probac do Brasil) e de métodos bioquímicos complementares. As diferenças de proporção foram analisadas pelo teste do qui-quadrado.

O projeto foi aprovado pelo comitê de ética para pesquisa em seres humanos da Universidade Estadual de Maringá.

RESULTADOS

Dos 175 pacientes atendidos na casa de Apoio, 49 foram avaliados por apresentarem quadro diarreico ou relatarem episódios de diarreia.

Os dados sociodemográficos estão apresentados na **Tabela 1**. Quanto ao gênero, 28 (56%) eram do sexo masculino e 21 (42%) do sexo feminino. A idade das mulheres variou entre 22 e 56 anos (média de 36 anos) e dos homens variou de 20 a 56 (média de 37 anos).

A renda mensal da maioria é proveniente de aposentadorias e trabalhos esporádicos, apenas 20% tem trabalho fixo.

Em relação ao nível educacional, 30 (61,2%) possuíam ensino fundamental, 17 (34,7%) ensino médio e dois (4%) nunca frequentaram a escola. Desses, a escolaridade mais baixa foi observada no sexo feminino, 74% cursaram apenas ensino fundamental enquanto no sexo masculino esta frequência foi de 34%.

Quanto ao mecanismo de infecção, 17 (80,9%) das mulheres e 14 (50%) dos homens adquiriram o vírus através de contato heterossexual, 60 (21,4%) dos homens através de contato homossexual, enquanto uma (4,7%) das mulheres e 4 (14,3%) dos homens relataram contaminação através de drogas injetáveis. Duas mulheres tiveram contágio através de transfusão sanguínea e uma (4,8%) mulher e quatro (14,3%) homens não sabem como adquiriram a infecção. Relatam uso de álcool e/ou drogas ilícitas 59,7% pacientes.

Com relação aos exames parasitológicos de fezes 27 (55,1%) pacientes não apresentaram nenhum parasita intestinal e

TABELA 1

Distribuição da frequência da população estudada de acordo com as características sociodemográficas (n^o=49). Maringá-PR, 2004/2006.

Características	Número	Porcentagem
Sexo		
masculino	34	56,7
feminino	26	43,3
Idade (anos)		
< 30	15	30,6
> 30	34	69,4
Renda mensal (R\$)		
350,00	33	67,4
350,00	16	32,7
Transmissão		
UDI	5	10,2
transmissão sanguínea	2	4,1
heterossexual	31	63,2
homossexual	6	12,3
não sabe	5	10,2
Uso álcool/drogas ilícitas		
	29	59,2
Escolaridade		
ensino fundamental	30	61,2
ensino médio	17	34,7
não estudaram	2	4,0

UDI: Uso de drogas ilícitas.

22 (44,9%) apresentaram resultado positivo para algum parasita ou comensal intestinal. Os parasitas e comensais encontrados estão listados na **Tabela 2**.

Com relação aos exames microbiológicos, foram coletadas 27 amostras de fezes dos pacientes, sendo 14 homens e 13 mulheres. Obteve-se cultura positiva para *Candida sp* em 13 (48,1%) amostras. O exame para identificação de leveduras mostrou 8 (61,5%) pacientes com *Candida albicans*, 1 (7,6%) com *Candida sp*, 4 (30,7%) foram diagnosticados como *Candida não-albicans* sendo um *Candida glabrata*, dois *Candida parapsilosis* e um *Candida tropicalis* (**Figura 1**). Quanto ao isolamento de bactérias, do total de 18 pacientes foram isoladas bactérias de 13 (72%) pacientes. Destas, 49% foram identificadas como *Escherichia coli*, 13% como *Salmonella paratyphi*, *Klebsiella sp* ou *Proteus* e 6% *Citrobacter freundii* ou *Yersinia sp* (**Figura 2**).

TABELA 2

Prevalência de parasitas e comensais intestinais em pacientes HIV/AIDS (n^o= 49), Maringá, PR, 2004/2006.

Espécies de parasitas e comensais	Taxa de prevalência	
	n ^o	%
Ancilostomídeo	1	2,0
<i>Cryptosporidium sp</i>	1	2,0
<i>Giardia lamblia</i>	3	6,1
<i>Entamoeba coli</i>	11	22,5
<i>Endolimax nana</i>	4	8,16
<i>Strongyloides stercoralis</i>	2	4,1
Negativos	27	55,1
Total	49	100,0

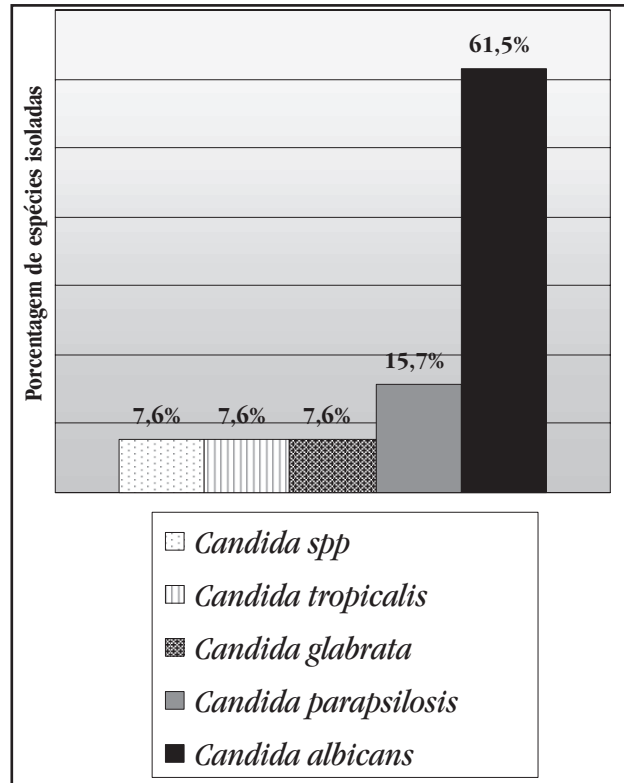


FIGURA 1

Percentual de espécies de *Candida* isoladas de pacientes portadores de HIV/AIDS. Maringá, PR, 2004-2006.

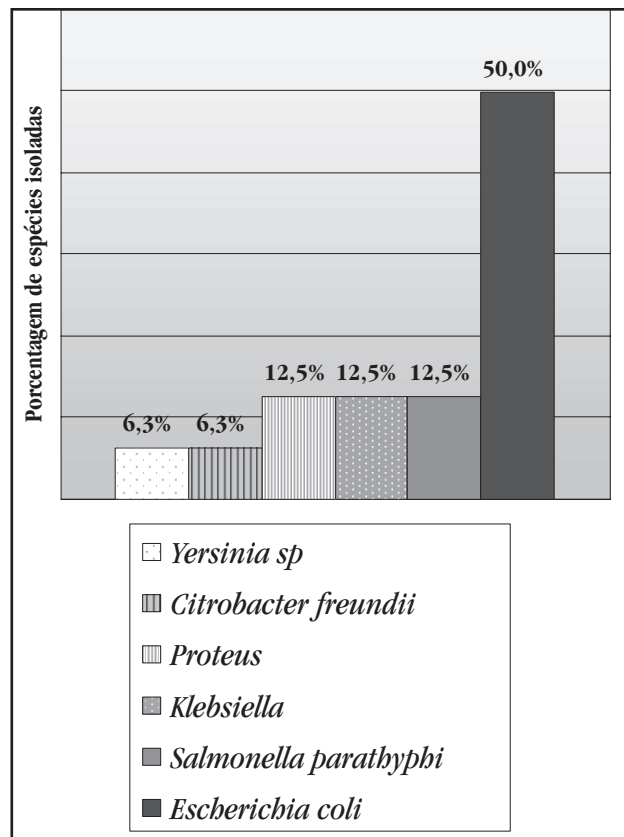


FIGURA 2

Percentual de espécies de bactérias isoladas em pacientes portadores de HIV/AIDS. Maringá, PR, 2004-2006.

Quanto ao nível de linfócitos TCD4+, 35 (71,4%) apresentaram valores acima de 200 células/mm³ e 14 (28,6%) valores igual ou abaixo. Entre os 14 pacientes com contagem abaixo de 200 células/mm³, quatro (28,6%) apresentaram algum tipo de parasitose incluindo os pacientes com diagnóstico para *Strongyloides stercoralis*, ancilostomídeos e *Cryptosporidium* sp. A candidíase foi diagnosticada em três pacientes que apresentaram taxa de linfócitos TCD4 <200 células/mm³.

DISCUSSÃO

Apesar da introdução da terapia antirretroviral de alta potência (HAART) estudos realizados nos últimos anos relatam diarreia crônica em grande parte dos pacientes, mesmo após recuperação imunológica^{3 17 22}.

A diarreia é relatada como um importante problema clínico nos pacientes HIV que leva a uma progressiva deterioração do quadro clínico e piora na qualidade de vida deste. A alteração da lâmina própria intestinal predispõe estes pacientes às infecções entéricas; como resultado, estes são suscetíveis a níveis baixos de alguns patógenos, que produziram somente infecções assintomáticas ou suaves em pessoas saudáveis. A incidência de *Escherichia coli* e *Salmonella paratyphi* pode estar associada a episódios de diarreia, que debilitam ainda mais a saúde do paciente portador de HIV/AIDS. Nossa avaliações mostraram elevada prevalência de *Escherichia coli* nesta população o que poderia estar contribuindo para diarreia crônica e até o desenvolvimento de outros patógenos.

Entre os diversos processos oportunistas que podem acometer os pacientes, as infecções parasitárias têm um papel de destaque na evolução de sua história natural. Embora as parasitoses intestinais não estejam diretamente relacionadas com a mortalidade nesses pacientes, os parasitos intestinais contribuem de forma significativa para a morbidade, através de quadros de desnutrição crônica e emagrecimento. Isso agrava ainda mais a imunossupressão, acelerando o curso da doença e, em última instância a morte desses pacientes, geralmente motivados por outros processos oportunistas associados.

No início da epidemia, antes da introdução da terapia HAART, os estudos mostraram quadros diarreicos de difícil controle e com prevalência elevada de parasitoses intestinais com casos expressivos de *Strongyloides stercoralis*^{7 9 14} no Brasil, situação esta explicada por se tratar de uma doença endêmica nos países em desenvolvimento. Este trabalho mostra um taxa de prevalência para *Strongyloides stercoralis* (9%) menor do que estudos realizados⁶ em outras regiões do Brasil, mas mantendo a mesma correlação com uma taxa de linfócitos TCD4+ <200 células/mm³.

Algumas espécies como o *Cryptosporidium parvum* e *Cystoisospora belli* atuam claramente como oportunistas provocando quadros de enterite em 15 a 50% dos pacientes com AIDS^{21 22 23}. Neste trabalho, a prevalência de *Cryptosporidium* sp foi baixa e não houve casos de *Cystoisospora* sp, isto poderia ser explicado pelo uso contínuo da terapia profilática trimetropim-sulfametoxazol (TMP/SMX) pela maioria dos pacientes.

Assim como neste trabalho estudo realizado por Dias e cols¹⁰ mostrou taxas de amebíase e giardíase em pacientes com AIDS de 5,2% e 8,5%, respectivamente. Embora esta prevalência seja semelhante a outros grupos populacionais muitas vezes essas parasitoses mostram-se com quadros clínicos exacerbados nesta população.

A candidíase é uma das infecções mais comuns nos doentes HIV/AIDS, sendo *Candida albicans* a espécie mais frequentemente isolada. As infecções orais são as de maior incidência, seguidas das esofágicas. As células T e a imunidade de mediação celular constituem o principal mecanismo de defesa contra as infecções das mucosas por *Candida albicans*²⁶, enquanto os polimorfonucleares são as células relacionadas à proteção contra candidemias. A diminuição acentuada das células T CD4 observada nos indivíduos infectados pelo HIV contribui decididamente para a localização superficial nas mucosas, das infecções por *Candida* sp. Embora a candidíase oral e esofágica reflitam a resposta imunitária do hospedeiro infectado pelo HIV, a profilaxia e os tratamentos prolongados com antifúngicos são fatores condicionantes das espécies de *Candida* sp bem como sua proliferação no intestino levando à ocorrência de um quadro diarreico crônico. A pressão seletiva exercida pelos antifúngicos pode favorecer a substituição da flora endógena sensível por espécies de menor sensibilidade ou mesmo resistentes. *Candida dubliniensis* é a espécie não *albicans* recolhida com maior frequência da cavidade oral de indivíduos infectados pelo HIV especialmente nos doentes com infecções de repetição^{10 15}. Pouco se sabe ainda sobre o papel epidemiológico e o significado clínico destas leveduras não *albicans* dado que até finais do século passado eram identificadas como *Candida albicans*²⁴. Nosso estudo reforça estas observações uma vez que foi alta a prevalência de *Candida* sp nos pacientes HIV com diarreia e foram isoladas espécies não *albicans*. Além disso, este estudo mostra um elevado percentual de pacientes com candidíase intestinal independente da taxa de linfócitos T CD4+ <200 células/mm³. A terapêutica HAART implementada nos últimos anos diminuiu acentuadamente a incidência das infecções oportunistas de etiologia fúngica, no entanto são cada vez mais frequentes trabalhos científicos evidenciando o surgimento de espécies de *Candida* não-*albicans*, cuja presença pode ser entendida como cúmplice na infecção ou causa da mesma.

Em conclusão os resultados deste estudo mostram que a medida que a terapêutica HAART e o uso de medicamentos profiláticos tem reduzido consideravelmente a incidência das infecções oportunistas nos indivíduos HIV/AIDS e aumentado à sobrevida destes pacientes outras espécies de enteropatógenos tem mostrado importância como agentes etiológicos de diarreias nestes pacientes.

É de nosso entender que os estudos epidemiológicos deverão ser amplamente realizados para melhor compreender o efeito dos antiretrovirais e dos medicamentos profiláticos (antimicóticos e antibióticos) no equilíbrio da flora microbiana intestinal.

REFERÊNCIAS

- Ahmad S, Khan Z, Mustafa AS, Khan ZU. Seminested PCR for diagnosis of candidemia: Comparison with culture, antigen detection, and biochemical methods for species identification. *Journal of Clinical Microbiology* 40: 2483-2489, 2002.
- Baxby D, Blundell N, Hart CA. The development and performance of a simple, sensitive method for the detection of *Cryptosporidium* oocysts in dices. *Journal of Hygiene, Epidemiology, Microbiology & Immunology* 92:317-319, 1984.
- Becker ML, Cohen CR, Cheang M, Washington RG, Blanchard JF, Moses S. Diarrheal disease among HIV-infected adults in Karnataka, India: evaluation of risk factors and etiology. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 76:718-722, 2007.
- Blanshard C, Gazzard BG. Natural history and prognosis of diarrhea of unknown cause in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *AIDS* 36:283-286, 1995.
- Cannon R, Chaffin WL. Oral Colonization by *Candida albicans*. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine* 10: 359-383, 1999.
- Cimerman S, Castaneda CG, Juliano WA, Palácios R. Perfil das enteroparasitoses diagnosticadas em pacientes com infecção pelo vírus HIV na era da terapia antiretroviral potente em um centro de referencia em São Paulo, Brasil. *Parasitologia Latinoamericana* 57: 111, 2002.
- Cimerman S, Cimerman B, Lewi DS. Parasitoses intestinais. Visão crítica de sua importância em nosso meio. *Ars Curandi* 31: 5-9, 1998.
- Cimerman S, Cimerman B, Lewi DS. Avaliação da relação entre parasitoses intestinais e fatores de risco para o HIV em pacientes com AIDS. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 32: 181-185, 1999.
- Cimerman S, Cimerman B, Lewi DS. Prevalence of intestinal parasitic infections in patients with acquired immunodeficiency syndrome in Brazil. *International Journal of Infectious Diseases* 3: 203-206, 1999.
- Dias RMD, Pinto WP, Chieffi PP, Magini ACS, Torres DN, MagV, Del Bianco R, Ferrari L. Enteroparasitoses em pacientes acometidos pela Síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS). *Revista Adolfo Lutz* 48: 63-67, 1988.
- Faust EC, Russel PF, Jung RC. *Craig and Faust's Clinical parasitology*. 8ª edition. La Febiger. Philadelphia, 1970.
- Greenspan D, Greenspan JS. HIV-related oral disease. *Lancet* 348:729-733, 1996.
- Lutz A. O *Schistosomum mansoni* e a schistosomatidae Segundo observações feitas no Brasil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* 11: 121-155, 1919.
- Lessnau KD, Can S, Talavera N. Disseminated *Strongyloides stercoralis* in human immunodeficiency virus infected patients. Treatment failure and a review of the literature. *Chest* 104: 119-122, 1993.
- Martinez M, Lopez-Ribot JL, Kirkpatrick WR, Coco BJ, Bachmann SP, Patterson TE. Replacement of *Candida albicans* with *C. dubliniensis* human immunodeficiency virus-infected patients with oropharyngeal candidiasis treated with fluconazole. *Journal of Clinical Microbiology* 40: 3135-3139, 2002.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Development of *in vitro* susceptibility testing criteria and quality control parameters. Approved guideline M27-A. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Villanova, PA, 1994.
- Pelletier G. Pathophysiology of tropical diarrhea. *Presse Medjournal* 36:687-693, 2007.
- Petersen C. *Cryptosporidium*. *AIDS File* 8: 1-3, 1994.
- Puthuchery SD, Hafeez A, Raja NS, Hassan HH. Salmonellosis in persons infected with human immunodeficiency virus: a report of seven cases from Malaysia. *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 35:361-365, 2004.
- Reagan DR, Pfaller SA, Hollis RJ, Wenzel RP. Evidence of nosocomial spread of *Candida albicans* causing bloodstream infection in a neonatal intensive care unit. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 4: 191-194, 1995.
- Rossit AR, de Almeida MT, Nogueira CA, da Costa Oliveira JG, Barbosa DM, Moscardini AC, Mascarenhas JD, Gabbay YB, Marques FR, Cardoso LV, Cavasini CE, Machado RL. Bacterial, yeast, parasitic and viral enteropathogens in HIV-Infected children from São Paulo State, Southeastern Brazil. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 57: 59-66, 2007.
- Siddiqui U, Bini EJ, Chandarana K, Leong J, Ramsetty S, Schiliro D, Poles M. Prevalence and impact of diarrhea on health-related quality of life in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral therapy. *Journal of Clinical Gastroenterology* 41: 484-490, 2007.
- Soave R, Johnson Jr WD. AIDS commentary: *Cryptosporidium* and *Isospora belli* infections. *The Journal of Infectious Disease* 157:225-229, 1988.
- Sullivan DJ, Westerneng TJ, Haynes KA, Bennet DE, Coleman DC. *Candida dubliniensis* sp.nov: phenotypic and molecular characterization of a novel species associated with oral candidiasis in HIV-infected individuals. *Microbiology* 141: 1507-1521, 1995.
- Tsang CS, Samaranyake LP. Oral yeasts and coliforms in HIV-infected individuals in Hong Kong. *Mycoses* 43:303-308, 2000.
- Vargas GK, Joly S. Carriage frequency intensity of carriage and strains of oral species vary in the progression to oral candidiasis in human immunodeficiency virus-positive individuals. *Journal of Clinical Microbiology* 40: 341-350, 2002.
- White TC, Marr KA, Bowswan RA. Clinical, cellular and molecular factors that contribute to antifungal drug resistance. *Clinical Microbiology Reviews* 11: 382-402, 1998.