



Esofagite eosinofílica: relato de caso e revisão bibliográfica

Eosinophilic esophagitis: case report and bibliographic review

Yan V. A. Rodrigues, Laila S. Garro*

Curso de Medicina, Universidade Federal de Roraima, Boa Vista, Roraima, Brasil.

RESUMO

Introdução: A Esofagite eosinofílica é uma doença esofágica crônica e imuno-mediada, caracterizada por sintomas relacionados à disfunção esofágica com inflamação eosinofílica. Tornou-se nas últimas duas décadas um importante diagnóstico diferencial do Refluxo Gastroesofágico, principalmente na população pediátrica. Considerando novas pesquisas em fisiopatologia, propedêutica e manejo clínico, discute-se a importância do conhecimento da Esofagite eosinofílica para evitar o diagnóstico tardio e, consequentemente, maior remodelamento esofágico, expresso clinicamente como disfagia e impação alimentar.

Objetivo: Apresentar o caso de um paciente, estudante com Esofagite eosinofílica, acompanhado em um ambulatório do Hospital da Criança Santo Antônio, em Boa Vista, Roraima, Brasil. Adicionado ao levantamento de dados sobre Esofagite eosinofílica a partir da revisão da literatura sobre o tema. **Métodos:** Para a revisão da literatura, foram considerados os artigos publicados nos últimos cinco anos, em periódicos indexados nas seguintes bases de dados: BIREME, PubMed e LILACS. **Desenvolvimento:** A revisão bibliográfica foi realizada acerca do tema Esofagite eosinofílica, principalmente relacionada aos aspectos clínicos e critérios para o diagnóstico. O relato do caso de uma criança com diagnóstico tardio de Esofagite eosinofílica mostra a persistência dos sintomas sem resposta a terapia instituída antes do diagnóstico correto e o consequente déficit no seu desenvolvimento pondo-estatural. **Conclusão:** A partir da pesquisa realizada nesta revisão de literatura, há um claro aumento no número de publicações sobre o assunto. Torna-se evidente a importância de reforçar os critérios clínicos para a suspeita diagnóstica de EE valorizando a frequência, intensidade e perfil de sintomas variável de acordo com a faixa etária do paciente, além do questionamento sobre a existência de impação alimentar. Ao indicar a realização de Endoscopia do Sistema Digestório na suspeita de EE teríamos as biópsias realizadas nos três terços do esôfago, o que aumentaria muito a chance de diagnóstico comprovado pela histopatologia. Estas atitudes, podem levar a uma queda na taxa de diagnósticos tardios e ao menor número de complicações causadas pela EE.

Palavras-chave: Esofagite eosinofílica, refluxo gastroesofágico, hipersensibilidade alimentar, endoscopia do sistema digestório.

ABSTRACT

Introduction: Eosinophilic Esophagitis, is a chronic and immuno-mediated esophageal disease characterized by symptoms related to esophageal dysfunction with eosinophilic inflammation. It has become in the last two decades an important differential diagnosis of Gastroesophageal Reflux, especially in the pediatric population. Considering new research on pathophysiology, propaedeutics and clinical management, it is discussed the importance of knowing about Eosinophilic Esophagitis to avoid late diagnosis and, consequently, greater esophageal remodeling, clinically expressed as dysphagia and food impaction. **Objective:** To present the case of a scholar with Eosinophilic Esophagitis, accompanied in an outpatient clinic at Hospital da Criança Santo Antônio, in Boa Vista, Roraima, Brazil. Added to data collection on eosinophilic esophagitis from the literature review on the subject. **Methods:** For the literature review, we considered articles published in the last five years, in journals indexed in the following databases: BIREME, PubMed and LILACS. **Development:** The literature review was conducted on the subject of eosinophilic esophagitis, mainly related to clinical aspects and criteria for diagnosis. The case report of a child with late diagnosis of Eosinophilic Esophagitis shows the persistence of symptoms without response to therapy instituted before the correct diagnosis and the consequent deficit in their weight and height development. **Conclusion:** From the research conducted in this literature review, there is a clear increase in the number of publications on the subject. It is evident the importance of reinforcing the clinical criteria for the diagnostic suspicion of EE by valuing the frequency, intensity and symptom profile varying according to the age of the patient, besides questioning the existence of food impaction. After indicating the endoscopy of the Digestive System in the suspicion of EE we would have biopsies performed in the three thirds of the esophagus, which would greatly increase the chance of diagnosis confirmed by histopathology. These attitudes can lead to a drop in late diagnosis rate and fewer complications caused by EE.

Keywords: Eosinophilic esophagitis, gastroesophageal reflux, food hypersensitivity, endoscopy, digestive system.

*Autor correspondente (corresponding author): Laila S. Garro
Universidade Federal de Roraima
Av. Cap Ene Garcez, 2413, Aeroporto, Boa Vista, Roraima, Brasil.
CEP 69304-000
E-mail: laila.garro@ufr.br
Recebido (received): 15/10/2019 / Aceito (accepted): 11/11/2019

1. INTRODUÇÃO

A Esofagite eosinofílica (EE) é definida como uma doença esofágica crônica, imune ou antígeno-mediada, caracterizada por sintomas relacionados à disfunção esofágica e inflamação de predominância eosinofílica (DELLON *et al.*, 2013; DELLON *et al.*, 2018). No passado era uma doença considerada rara, entretanto, hoje, é um dos transtornos da alimentação e da ingestão de alimentos mais diagnosticados na população pediátrica (LUCENDO *et al.*, 2017). Os primeiros casos conhecidos datam do fim dos anos 70. Contudo, a EE só foi discriminada como uma síndrome clínico-patológica no começo dos anos 90 (KIM; DELLON, 2018). Atualmente, devido ao recente aumento no número de publicações e de pacientes diagnosticados, a EE se tornou um desafio sanitário e científico.

Na última década, a conscientização a respeito dessa patologia aumentou e a incidência e a prevalência também aumentaram (NAVARRO *et al.*, 2019). Uma metanálise recente mostrou que a taxa de incidência era 6,6:100.000 pessoas / ano em crianças e 7,7:100.000 pessoas / ano em adultos e que a prevalência foi de 34 casos por 100.000 crianças e 42,2 casos por 100.000 adultos (NAVARRO *et al.*, 2019). É mais comum em homens, com uma proporção de homens para mulheres de 3: 1 (KAPEL *et al.*, 2008). Mais de 65% dos casos ocorrem durante a infância e há um pico entre 30 e 44 anos (DELLON *et al.*, 2018).

Em estudos populacionais, foi encontrada uma maior prevalência de EE na Europa e na América do Norte. Considerando que existe uma baixa prevalência nos países do Leste, sugerindo que é associado a fatores ambientais e imunológicos (KAPEL *et al.*, 2008). A EE está comumente associada com outras doenças atópicas (alergia alimentar, asma, eczema, rinite crônica) (FURUTA *et al.*, 2007; ALEXANDER *et al.*, 2014).

Não se trata de uma manifestação incomum em crianças com disfagia, e deve ser considerada como um dos principais diagnósticos diferenciais em pacientes com esofagite de refluxo (ASSIRI; SAEED, 2014). As manifestações clínicas variam em sua apresentação de acordo com a faixa etária acometida. Nos bebês e crianças, muitas vezes ocorrem dificuldades de alimentação, como por exemplo, a recusa alimentar; enquanto nas crianças em idade escolar há maior probabilidade de apresentar vômitos ou dor abdominal (ACEVES *et al.*, 2009; MUKKADA *et al.*, 2010). Em adultos, a disfagia para sólidos é o sintoma mais comumente apresentado (PRASAD *et al.*, 2008; MACKENZIE *et al.*, 2008) e a impactação alimentar, necessitando de remoção endoscópica, ocorre em 33 - 54% dos pacientes adultos com EE (DESAI *et al.*, 2005). Outros sintomas em adultos incluem dor no peito, azia e dor no abdome superior (FASS *et al.*, 2008).

São debatidas, além da patogenia, as características endoscópicas e histopatológicas, que, somadas às manifestações clínicas, norteiam o diagnóstico da EE. Além do mais, discute-se como tais informações repercutem no manejo clínico dos pacientes, uma vez que os estudos de hoje rumam à terapia individualizada, conhecendo melhor os mecanismos imunológicos e genéticos, assaz determinantes na instalação da EE (RUNGE; DELLON, 2015).

Em face ao exposto, faz-se necessário chamar a atenção para esta frequente patologia, que faz diagnóstico diferencial com Refluxo gastroesofágico grave, muitas vezes refratário

à terapêutica tradicional (LEUNG *et al.*, 2015). Para somar importância, destaca-se que o diagnóstico definitivo é, em geral, tardio, muitas vezes já acompanhado de remodelamento esofágico, estenoses e comprometimento funcional do órgão, redundando em problemas de alimentação e consequente alteração no crescimento e no desenvolvimento da criança (SCHOEPFER *et al.*, 2013). Desta forma, para enfatizar estes aspectos na prática clínica, este trabalho tem o objetivo de relatar o caso de uma criança na faixa etária escolar com Esofagite eosinofílica investigada em nível ambulatorial, no Hospital da Criança Santo Antônio. O paciente apresentava desde os 7 meses de vida consultas por conta de vômitos frequentes e déficit no crescimento pômbero-estatutal, com a hipótese diagnóstica inicialmente de Doença do refluxo gastroesofágico. Foi avaliado em uma primeira consulta no ambulatório de Imunoalergologia aos 4 anos e 5 meses de vida, onde a hipótese de EE foi aventada e confirmada após a investigação. O paciente permaneceu em acompanhamento neste ambulatório até os 5 anos e 6 meses. A partir deste relato de caso, faz-se uma revisão bibliográfica, com artigos de notória relevância para o tema. Foram levantadas publicações dos últimos 5 anos, em bases de dados de impacto na literatura, visando a coletar dados recentes e relevantes, que dialoguem com o caso do paciente estudado. Por fim, discutem-se o caso clínico e os dados bibliográficos, visando atualizar a comunidade acadêmica e médica quanto aos novos conceitos de EE e como melhorar o manejo a estes pacientes. Entende-se que a educação em saúde para os pacientes e seus familiares é o ponto-chave no manejo da EE e deve ser constantemente oferecida também aos profissionais da área de saúde.

2. MÉTODO

Trata-se de um estudo do tipo relato de caso, referente ao primeiro relato de Esofagite eosinofílica no estado de Roraima, somado a revisão bibliográfica sobre este assunto. Para o relato de caso, estudou-se um único paciente, acompanhado pelo ambulatório de Imunoalergologia do Hospital da Criança Santo Antônio, localizado na cidade de Boa Vista, Roraima, Brasil. Foram colhidas informações retrospectivas, obtidas diretamente do prontuário médico, acrescidas as informações coletadas com a mãe do paciente. A cópia do prontuário foi resgatada no Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME), mediante a autorização da responsável (mãe), através de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), bem como através de Carta de Anuência para Autorização de Pesquisa, assinada pela direção clínica do hospital. Além do mais, foi obtida, também, a autorização do próprio paciente, mediante assinatura de Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE).

Para a revisão bibliográfica, consideraram-se os artigos publicados nos últimos cinco anos, em periódicos indexados nas seguintes bases de dados: BIREME (bvsalud.org), PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) e LILACS (lilacs.bvsalud.org). Foram utilizados os descritores: “Eosinophilic Esophagitis”, “Gastroesophageal Reflux”, “Food Hypersensitivity”, “Endoscopy, Digestive System”, obtidos mediante acesso ao site “Descritores em Ciências da Saúde” (<http://decs.bvs.br/homepage.htm>). Os resultados foram selecionados impondo-se os filtros: “English and humans”, “humans”, “published in the last

5 years” e “eosinophilic esophagitis”, o que resultou no número de 906 publicações. A partir desse ponto, a seleção e análise dos estudos foram baseadas na aferição de relevância pelos principais pesquisadores envolvidos nas publicações sobre o tema. Desta forma, 30 artigos foram selecionados para essa revisão bibliográfica. No transcorrer da pesquisa, outros 7 artigos pontuais, que eventualmente fogem aos critérios de seleção inicial, foram incluídos devido a suas características chave para o desenvolvimento do estudo. Os riscos para o paciente são a perda de sigilo e a utilização de seus dados para outro caráter que não a pesquisa. Entretanto, os pesquisadores asseguram o sigilo dos dados coletados e a utilização de tais informações única e exclusivamente para fins científicos, preservando, integralmente, o anonimato do paciente.

3. RELATO DE CASO

3.1. Identificação

A. J. O. A, 6 anos, masculino, pardo, estudante, natural e morador de Boa Vista, Roraima.

(Acompanhamento no ambulatório de Imunoalergologia do HCSA de 4 anos e 5 meses até 5 anos e 6 meses de vida).

3.2. Fonte da anamnese

A mãe e a própria criança; confiáveis.

3.3. Queixa principal

“Desde o primeiro mês de vida ele têm muitos vômitos”.

3.4. História da moléstia atual

Paciente atendido pela primeira vez no ambulatório de Pediatria Geral do HCSA aos 7 meses de idade (novembro de 2012). A mãe referia que o doente mamava o leite materno e já vomitava poucos minutos depois. Por vezes, vomitava de dez a quinze vezes por dia. Referia, ademais, muito choro, de forte intensidade e que a criança já acordava chorando, apresentava retardo no ganho de peso. Àquele instante, negavam-se outras queixas e o exame físico era normal. Foi, portanto, prescrito Ranitidina (Label gotas®) e indicado retorno para acompanhamento ambulatorial.

Nas consultas subsequentes, a mãe referia que a criança respondia parcialmente à terapêutica com o antagonista do receptor H₂ de histamina, diminuindo a frequência e intensidade dos vômitos, diminuindo o choro, mas mantendo muita dificuldade para se alimentar, não aceitava sólidos, a preferência era por alimentos liquidificados. À idade de 1 ano e 4 meses (setembro de 2013), já demonstrava sinais de desaceleração do peso e crescimento, quando a médica Gastropediatria iniciou suplementação vitamínica (Nutrifan®) e solicitou investigação para causas secundárias, tais qual Anemia ferropriva. Ao tempo de vida de 1 ano e 9 meses (fevereiro de 2014), referiu engasgo, quando foi prescrita medicação pró-cinética (Domperidona). No dia 23 de Abril de 2014, quando o paciente tinha 2 anos e 15 dias de vida, relatou-se boa resposta à suplementação vitamínica, e melhora dos engasgos. Contudo, passou a apresentar despertar noturno por tosse, às vezes emetizante. Prescreveu-se, assim, Loratadina, o que melhorou a sintomatologia do paciente. Aos 2 anos e 8 meses (dezembro de 2014), em nova consulta com a Pediatria Geral, paciente mantinha a clínica de Refluxo gastroesofágico, bem como baixo peso e baixa estatura. Foi encaminhado ao Centro de Recuperação Nutricional Infantil de Boa Vista (CERNUTRI), para avaliação e acompanhamento com a equipe de Nutricionistas.

Desse período até julho de 2016, ou seja, durante um ano e sete meses, o paciente esteve sem tratamento médico. A mãe relata que administrava Domperidona e Ranitidina a seu próprio critério, sempre que a criança agravava a sintomatologia de Refluxo gastroesofágico, vômitos, engasgos e/ou eructações. Quando retornou ao ambulatório de Pediatria Geral, aos 4 anos e 3 meses de idade, estava em uso de Triglicérides de Cadeia Média (TCM), e a mãe referia que, a despeito do acompanhamento nutricional, o paciente mantinha dificuldades para se alimentar (só aceitava o seio materno e fórmula láctea na mamadeira) e persistia com a tosse noturna. Não obstante, os vômitos haviam cessado. Em adição, a mãe refere que a criança vinha apresentando infecções de repetição, principalmente respiratórias. Desta maneira, o pediatra optou por encaminhar o paciente ao ambulatório de Imunoalergologia.

No dia 19 de setembro de 2016 (4 anos e 5 meses de idade), então, a médica Imunoalergologista avaliou o paciente, e, ao analisar a história da doença atual, os hábitos alimentares, os fatores de risco, as medicações já usadas e o exame físico, aventou as hipóteses de Rinite alérgica persistente moderada, Infecções de vias aéreas superiores de repetição e Esofagite eosinofílica. Portanto, decidiu realizar prova terapêutica com Budesonida nasal e lavagem nasal com soro fisiológico 0,9% de rotina, além de, manter a Loratadina via oral e associar o Montelukaste via oral, bem como solicitar prick-test para inalantes e alimentos, além de solicitar dosagens séricas de IgA, IgM e IgG.

Em 25 de Outubro de 2016, em Brasília-DF, paciente foi submetido a pH-metria, que laudava “Refluxo gastroesofágico ácido importante distal, com piora em decúbito (níveis patológicos)”. Em 23 de Novembro de 2016, em nova visita ambulatorial à Gastropediatria, relata-se hipótese diagnóstica de Doença do refluxo gastroesofágico associada a Alergia à proteína do leite de vaca”, necessitando de fórmula infantil extensamente hidrolisada (Aptamil Pepti®). Além disso, foram sugeridas mudanças dietéticas e estrita vigilância da mãe quanto aos sintomas após a ingestão de cada alimento potencialmente culpável pela hipersensibilidade.

Na consulta do dia 21 de Março de 2017 (4 anos e 11 meses de idade) com a Imunoalergologista, foi trazido o resultado do teste cutâneo de punctura (prick-test): negativo para inalantes, reator de 5 mm para leite de vaca, reator de 6 mm para camarão e negativo para outros alimentos. Portanto, a fim de prosseguir a investigação, solicitou-se Endoscopia do sistema digestório com biópsia de esôfago, estômago e duodeno. A Endoscopia foi realizada em 20 de março de 2017, sem quaisquer intercorrências, o resultado era normal quanto à distensibilidade, aspecto da mucosa e limites anatômicos. Os fragmentos de esôfago, estômago e duodeno foram enviados para análise histopatológica que mostrou “cortes histológicos representativos de mucosa escamosa densamente infiltrada por polimorfonucleares, em sua predominância por eosinófilos, mostrando, em áreas, concentração maior que 20 eosinófilos/campo de grande aumento (CGA). Observa-se, ainda, discreta papilomatose e edema de lâmina própria. Ausência de parasitas e sinais de malignidade. O aspecto histopatológico é sugestivo de esofagite eosinofílica, porém é necessária estreita correlação com dados clínicos para definição diagnóstica”.

No dia 11 de agosto de 2017 (5 anos e 4 meses de

idade), em nova consulta com a Imunoalergologia, com o resultado da biópsia, tem-se o diagnóstico definitivo de Esofagite Eosinofílica. Como conduta, foi sugerido manter a suplementação vitamínica e o uso do TCM, foi iniciado tratamento com Budesonida cápsulas 1mg/kg/dia (conteúdo deglutido) e exclusão de leite de vaca da dieta (a família não teve condições financeiras de adquirir Omeprazol oral para uso concomitante). O impacto imediato foi notório, com o ganho de 900g logo no primeiro mês de terapia direcionada e controle dos sintomas.

Em 05 de dezembro de 2017 (5 anos e 7 meses de idade), reinterna no HCSA para nova Endoscopia do sistema digestório, também sem intercorrências. Mais uma vez, o resultado era normal quanto à distensibilidade, aspecto da mucosa e limites anatômicos e novos cortes histológicos do esôfago foram enviados para análise microscópica. Houve clara resposta terapêutica confirmada nova Endoscopia que lauda “quadro histopatológico com mucosa esofágica exibindo discreta papilomatose com leve infiltrado inflamatório misto linfocitário e eosinofílico (<7 eosinófilos/CGA)”. Ressalta-se que as duas endoscopias foram realizadas pelo mesmo médico, bem como todas as lâminas foram analisadas pelo mesmo patologista.

Em outubro de 2018 (6 anos e 6 meses de idade), a mãe do paciente relata que o mesmo não apresenta mais vômitos, aceita alimentação variada, mas, ainda que em pouca quantidade. Mãe refere que, por vezes, paciente apresenta recaídas, principalmente com escapes na ingestão de derivados do leite. Também relata a persistência dos engasgos, não dolorosos, mas que pouco atrapalham a vida do paciente. Segue em uso de Budesonida deglutida, dieta de restrição para leite, uso de TCM e suplementos vitamínicos. Nega quaisquer outras queixas sistêmicas.

3.5. História da moléstia progressiva

Criança nascida de parto vaginal, com 42 semanas de idade gestacional. Pesava 3250g e media 51 cm. Não há relato do Escore de Apgar. O parto evoluiu sem intercorrências e a alta hospitalar se deu com 24 horas pós-parto. A mãe refere ter feito acompanhamento pré-natal adequado e nega intercorrências clínicas e gineco- obstétricas no transcorrer da gestação.

Esteve em Aleitamento Materno Exclusivo até os 4 meses de vida, quando foram iniciadas as fórmulas infantis complementares. Referem-se as alergias alimentares já destacadas na evolução clínica.

A mãe refuta qualquer atraso no desenvolvimento neuropsicomotor. O paciente teve episódio de arbovirose não especificada aos 5 anos. Negam-se internações por outras causas. Nega-se passado cirúrgico. Negam-se hemotransfusões. Cartão vacinal atualizado. Nega uso crônico de outras medicações não relatadas.

3.6. História familiar

Uma irmã mais velha, de 13 anos, hígida. Mãe hígida. Pai hipertenso, em tratamento. Avô materno tem rinosinusite alérgica.

3.7. História psicossocial

Moram no mesmo lar: mãe, pai e o paciente. A mãe refere que o ambiente é harmônico e a criança recebe apoio integral de seus responsáveis. Não há fumantes nem etilistas em contato próximo com a criança. A criança demonstra certa timidez, mas relata ter bom relacionamento com professores, colegas de escola e familiares.

3.8. Exame físico

Ecotopia: criança em bom estado geral, lúcida e orientada, colaborativa, fácies atípica, magra, normolínea, corada, hidratada, eupneica em ar ambiente, acianótica, anictérica e afebril. Pele e fâneros em estado fisiológico.

Sinais Vitais: Pressão Arterial no membro superior direito, posição sentada: 100x65mmHg (entre os percentis 50 e 90 para Pressão Arterial Sistólica e Diastólica); Frequência cardíaca: 61bpm; Frequência respiratória: 13irpm; Temperatura axilar: 36,4C. Saturação de oxigênio: 98% em ar ambiente.

Medidas antropométricas: estatura: 110cm (escore Z entre -2 e 0); peso: 16,65kg (escore Z entre -2 e 0).

Oroscopia: nota-se discreta hipertrofia de tonsilas palatinas, bilateralmente, sem flogose, placas e exsudatos.

Otoscopia: sem quaisquer alterações.

Rinoscopia: discreta hipertrofia de cornetos, bilateralmente.

Aparelho Cardiovascular: ritmo cardíaco regular em dois tempos, bulhas normofonéticas, sem sopros.

Aparelho Respiratório: tórax simétrico, sem abaulções e retrações, expansibilidade preservada; frêmito toracovocal normal, simétrico em ambos os hemitóraces; à percussão, normotimpanismo em todas as regiões pulmonares e, à ausculta, murmúrio vesicular fisiológico universalmente audível, sem ruídos adventícios.

Abdome: plano, sem cicatrizes, ruídos hidroaéreos presentes, normotimpânico, sem visceromegalias, indolor, depressível e flácido.

Extremidades: perfusão periférica menor que dois segundos, sem edemas, panturrilhas livres.

3.9. Hipóteses diagnósticas

Esofagite eosinofílica, ALV tardia, Rinite alérgica persistente leve, Ganho de peso anormal, Baixa estatura.

4. DESENVOLVIMENTO

O primeiro caso de EE data de 1977. Entretanto, só foi discriminada como patologia entre 1993 e 1995. O primeiro consenso só se deu em 2007, quando se estabeleceu um racional diagnóstico para a EE. Quanto aos guias de manejo clínico, apenas em 2013, nos Estados Unidos, seguidos por guias pediátricos, em 2014 (Figura 1). Atualmente, são constantemente debatidos os critérios diagnósticos, a serem discutidos adiante (KIM; DELLON, 2018).

Nota-se, atualmente, o aumento de sua incidência, de forma gradual, em especial no Ocidente (DELLON, 2014). A EE é típica por afligir mais homens brancos, da vida escolar à meia-idade (DELLON *et al.*, 2014). História pessoal ou familiar de atopia é um achado comum (ALEXANDER 22 *et al.*, 2014).

Diversos fatores têm sido associados à sua patogênese, dentre os quais destacam-se os fatores ambientais que conferem predisposição à EE, através de uma estimulação deficitária do sistema imune, durante os primeiros anos de vida. Especula-se que essa baixa incitação à imunidade permite a ação de um microbioma alterado, que cria uma assinatura epigenética, capaz de elevar a probabilidade de se surgir a EE (FURUTA; KATZKA, 2015). A hipótese da higiene e a disbiose bacteriana, ou seja, as condições modernas de vida e higiene diminuíram a incidência de infecções, resultando em menos exposição bacteriana e, assim, alterando a microbiota do corpo e permeabilidade epitelial (LAMBRECHT; HAMMAD, 2017).

Ademais, estuda-se o papel da predisposição genética,

demonstrada em estudos com concordância gemelar positiva (ALEXANDER *et al.*, 2014) e, também, Genomewide association studies (GWAS) (CIANFERONI; SPERGEL, 2016) que, juntos, apontam um risco hereditário de até 2%. Seguindo, cita-se a incompetência da função de barreira da mucosa gastrointestinal. Os cortes histológicos de pacientes com EE mostram um padrão dilatado dos espaços interepiteliais, e conseguinte disfunção da barreira epitelial. Além disso, sabe-se da down-regulation de proteínas responsáveis pela função de barreira e disfunção de moléculas de adesão, o que leva a um ambiente mais permissivo que aumenta a apresentação de antígenos, e consequente elevado recrutamento de eosinófilos (SHERRILL *et al.*, 2014).

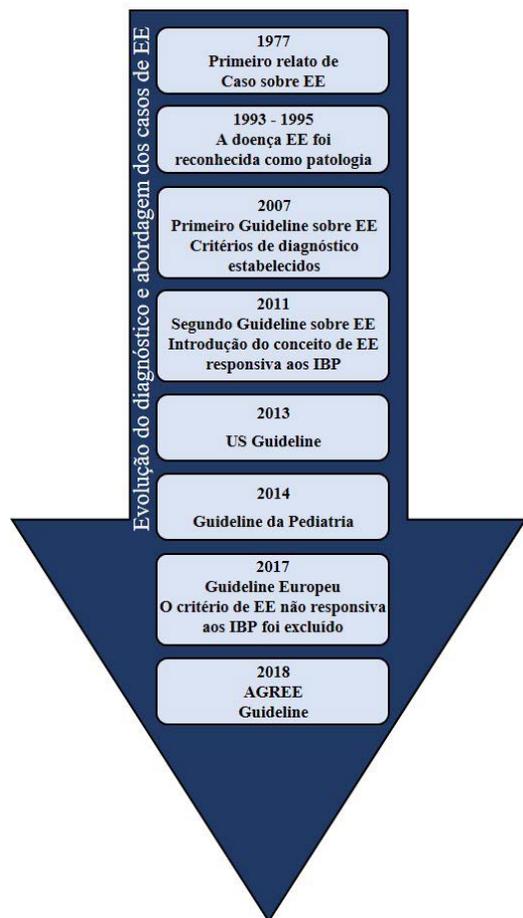


Figura 1. História do diagnóstico de Esofagite Eosinofílica.
Fonte: Kim *et al.*, 2018.

Por fim, destaca-se a hiperatividade Th2/susceptibilidade alérgica (Figura 2). A linfopoiética estromal tímica (TSLP) desempenha um papel muito importante no mecanismo mediado por Th2, não apenas na EE, mas também em outras doenças, como a asma (KOTTYAN *et al.*, 2017). O TSLP está superexpresso no epitélio de pessoas que têm EE; a mesma, ativa linfócitos Th2, que por sua vez ativam basófilos (CIANFERONI; SPERGEL, 2015). Por fim, a secreção de IL-4, IL-5, IL-13, CCL3 e CCL4 ativa as vias Stat5 e Stat6, que por sua vez, regula moléculas muito importantes, como eotaxina 3, calpaína 14 e desmogleína-1 (CIANFERONI; SPERGEL, 2015; O'SHEA *et al.*, 2018). A IL-13 induz a secreção de duas moléculas no epitélio esofágico: Primeiro, eotaxina 3, uma quimiocina importante que atrai eosinófilos para o esôfago (DAVIS, 2018), causando remodelação e deposição de

colágeno no tecido esofágico (DAVIS, 2018), e segundo, calpaína 14, uma enzima proteolítica específica do esôfago que cliva desmogleína-1 (DAVIS *et al.*, 2016), levando à ruptura da barreira epitelial do esôfago. A IL-13 então diminui a produção de desmogleína-1, uma importante proteína desmosomal, levando a lesões crescentes na barreira epitelial do esôfago (O'SHEA *et al.*, 2018).

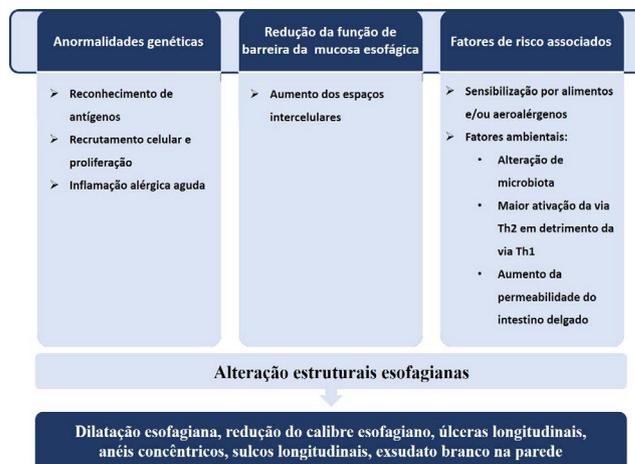


Figura 2. Fisiopatologia da Esofagite Eosinofílica.

Fonte: Furuta *et al.*, 2015.

Crê-se na EE como uma patologia mediada por Th2, induzida primariamente por antígenos alimentares (HILL; SPERGEL, 2016). Tal premissa é reforçada quando pacientes respondem à mudança dietética com eliminação de antígenos alimentares e podem apresentar recidivas quando os mesmos antígenos alimentares são reintroduzidos, sem que se faça um tratamento preventivo de manutenção (STEINBACH; MICHELLE HERNANDEZ; DELLON, 2018). Os principais alimentos que induzem uma resposta imune no esôfago de um paciente são o leite, trigo, soja, ovos, amendoim / nozes e peixe / marisco, uma teoria que é reafirmada em estudos que removem esses 6 alimentos (LIN *et al.*, 2015). Por causa dessa observação, e porque envolve uma resposta imune mediada por linfócitos Th2, esta doença é considerada uma forma de alergia alimentar (MC GOWAN *et al.*, 2019).

Entretanto, é importante destacar que na EE o mecanismo predominante de alergia alimentar não é mediado somente por IgE, visto que o Omalizumab (anti-IgE), promove remissão em apenas 33% dos pacientes com EE (LOIZOU *et al.*, 2015). Tal fato, foi recentemente visto em estudo realizado por SIMON *et al.*, 2016, onde não foi demonstrado que a EE seja influenciada pela imunoglobulina E (IgE). Além disso, um aumento de IgG4 foi encontrado em amostras de tecido, e IgG4 específico para alguns dos seis alérgenos alimentares suspeitos foram encontrados em amostras de soro (CLAYTON *et al.*, 2014; WEIDLICH *et al.*, 2019), o que apóia a teoria de que EE é verdadeiramente uma doença mediada por IgG4.

No quesito sintomatologia, a EE, em crianças, contempla uma gama de sintomas inespecíficos, dentre os quais: dificuldade para se alimentar, náuseas e vômitos, azia e retardo no desenvolvimento (FURUTA; KATZKA, 2015). Da adolescência adiante, inicia-se o predomínio da sintomatologia adulta, marcada por disfagia e impactação alimentar. Aceita-se a tese de que anos de inflamação crônica não reconhecida ou tratada são responsáveis pela evolução para estenose e a típica clínica de adolescentes e

adultos (LIPKA; KUMAR; RICHTER, 2016). As estenoses e a impaction alimentar podem redundar, por exemplo, em perfuração (Síndrome de Boerhaave) (TARIQ *et al.*, 2018) e desnutrição, mas não em malignidade. Sabe-se, ademais, da coexistência da EE com 24 Colagenoses, Doença celíaca e Doença de Chron (FURUTA; KATZKA, 2015).

No que tange à imagiologia da EE, o principal exame é a Endoscopia do Sistema Digestório. São achados característicos as manchas brancas, representativas de exsudatos eosinofílicos e edema de mucosa, além dos anéis esofageanos e, mais tardiamente, as estenoses (CARR; CHAN; WATSON, 2018). A remodelação crônica é representada por essas estenoses (HIRANO *et al.*, 2013). Observa-se o “esôfago em papel-crepom” (crepe-paper esophagus), no qual lesões lineares surgem em resposta a um trauma mínimo, tal qual a passagem do próprio endoscópio (StRAUMANN *et al.*, 2012). Há, também, o sinal do puxão (tug sign), onde o endoscopista refere uma firme sensação ao realizar a biópsia do esôfago (MOAWAD *et al.*, 2013). Para categorizar a EE sob a influência da imagiologia, existe o escore validado EREFS (edema, rings, exudates, furrows and strictures), que estadia os pacientes visando a uma terapêutica direcionada (HIRANO *et al.*, 2013). Não se pode esquecer, também, que há casos nos quais o paciente refere a permanência dos sintomas, a despeito do aspecto normal da mucosa à endoscopia, o que torna imperativo o diagnóstico por biópsia (ACEVES; HIRANO; FURUTA, 2012).

Em relação a histologia, determinante no manejo dos pacientes com Esofagite eosinofílica, cita-se o próprio diagnóstico de EE, que requer a existência de, no mínimo, 15 eosinófilos por campo de grande aumento, o que é capaz de prover sensibilidade absoluta e especificidade próxima a 100%. Também pode haver achados típicos, ainda que não patognomônicos, vê-se agregados de eosinófilos ou microabscessos. Outras características são os espaços intercelulares dilatados, a hiperplasia de células basais e a presença aumentada de outras células inflamatórias, tais quais linfócitos, mastócitos e basófilos (DELLON *et al.*, 2015).

É importante ressaltar que pacientes com EE podem ter dissociação entre achados histopatológicos e manifestações clínicas. Assim sendo, o médico precisa identificar a atividade de doença. Em curto prazo, aliviar os sintomas, controlar a inflamação e restaurar a fisiologia homeostática. Para tal, usa-se o tripé: dieta, fármacos e dilatação (StRAUMANN *et al.*, 2012) (Figura 3). No âmbito dietético, há o programa que elimina seis alimentos notoriamente antigênicos: trigo, leite, soja, nozes, ovos e frutos do mar (SAMPSON, 2004). Em um acompanhamento de seis semanas, observou-se melhora em 74,2% de crianças (KAGALWALLA *et al.*, 2006) e 64% de adultos (GONSALVES *et al.*, 2012). Estudos atuais estão em busca de uma menor restrição. O alto custo dos alimentos, a má-aderência, o déficit nutricional são preocupações importantes nessa terapêutica (MOLINA-INFANTE *et al.*, 2014). Quanto aos fármacos, tinha-se que a falta de resposta aos inibidores de bomba de prótons (IBPs) era critério para a exclusão da Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), o que corroboraria para a confirmação da suspeita de EE. Contudo, sabe-se, atualmente, que os IBPs podem reduzir a síntese de citocinas pelo epitélio do esôfago (MOLINA-INFANTE *et al.*, 2016), o que cria o subtipo Esofagite eosinofílica responsiva aos IBP (EE-IBPR), trazido à

tona pelo consenso acerca da Esofagite eosinofílica, em 2011 (LIACOURAS *et al.*, 2011). Além do mais, os IBPs restauram a integridade da mucosa esofagiana, reduzem a resposta Th2 e reverterem a expressão gênica anormal em pacientes com EE-IBPR (RHIJN *et al.*, 2014). Os corticóides tópicos, como a Fluticasona e a Budesonida, são responsáveis pela redução da fibrose, mediante a redução da expressão de IL-13 e, também, da migração de células inflamatórias (HILL; SPERGEL, 2016). Há uma eficácia de 53% (GUPTA; VITANZA; COLLINS, 2015) a 95% (ALEXANDER *et al.*, 2012) quando do tratamento de 2 a 12 semanas com corticóides. Somado a isso, nota-se que há redução da impaction alimentar a posteriori (KUCHEN *et al.*, 2014). Por fim, na última parte do tripé, usa-se a dilatação endoscópica, que é feita de maneira paulatina. Durante o procedimento, pode ocorrer dor torácica e há um risco mínimo de perfuração esofágica. Como viés, esta opção trata a complicação, mas exerce efeito nulo sobre a patogênese (FURUTA; KATZKA, 2015).

Para melhor conduzir os pacientes com EE, faz-se necessária uma abordagem individualizada e multidisciplinar com a participação de Gastroenterologistas, Imunoalergologistas, Pediatras, Nutrólogos, Nutricionistas e Enfermeiros (StEINBACH; MICHELLE HERNANDEZ; DELLON, 2018). O seguimento a médio e longo prazo será fundamental nas decisões a serem tomadas em cada caso.

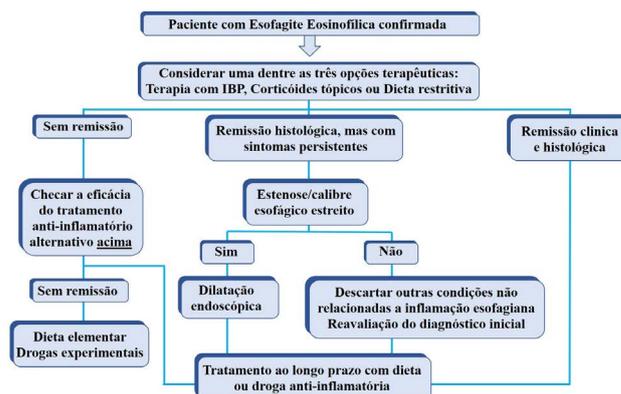


Figura 3. Achados Endoscópicos da Esofagite Eosinofílica.

Fonte: Carr *et al.*, 2018.

5. CONCLUSÃO

A partir do levantamento feito nesta revisão bibliográfica, nota-se um claro aumento na quantidade de publicações acerca do tema. Tal fato se deve à maior ciência da comunidade médica quanto à presença de Esofagite eosinofílica, principalmente para profissionais da área da saúde que lidam com os pacientes investigados para Refluxo gastroesofágico de difícil controle. Entram neste espectro, também, os pacientes investigados para as muitas expressões da atopia, tais quais asma, rinite alérgica e alergias alimentares. Outrossim, estuda-se a coexistência com doenças autoimunes, como Doenças inflamatórias intestinais, Colagenoses e Doença celíaca. Contudo, mesmo com o crescente aumento de publicações, os diagnósticos permanecem tardios e muitas vezes já em estágios complicados. Uma forma possível de melhorar estes números seria enfatizar a importância de uma boa semiologia na investigação das doenças esofágicas, preocupando-se com frequência, intensidade e perfil de sintomas variável de acordo com a faixa etária do paciente (recusa alimentar, vômitos, dor abdominal, disfagia para sólidos), além do

questionamento sobre a existência de impactação alimentar, isto evitaria o direcionamento da biópsia apenas para o terço inferior do esôfago, ao se pensar somente em Doença do refluxo gastroesofágico. Tal tese, é reforçada por estudo que prova que a sensibilidade diagnóstica da endoscopia aumenta de forma considerável quando se pensa na patologia e se conhecem as anormalidades próprias da EE. Outra possibilidade de melhoria do cuidado aos pacientes com EE seria o foco em educação em saúde, tanto de profissionais da área de saúde quanto de pacientes e familiares. Para tal, o esforço em conjunto de Gastroenterologistas, Imunol alergologistas, Pediatras, Patologistas, Nutricionistas e Enfermeiros seria capaz de prover um melhor cuidado, favorecendo o diagnóstico precoce e um menor impacto na qualidade de vida dos pacientes e seus familiares..

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao paciente e sua responsável pela concordância em participar deste relato de caso seguido de revisão bibliográfica.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram que não existe qualquer conflito de interesse.

REFERÊNCIAS

- Aceves S.S., Newbury R.O., Dohil M.A., Bastian J.F., Dohil R. A symptom scoring tool for identifying pediatric patients with eosinophilic esophagitis and correlating symptoms with inflammation. *Ann Allergy Asthma Immunol*, v. 103, n.5, p.401-6, 2009.
- Aceves, S.; Hirano, I.; Furuta, G. T. Eosinophilic gastrointestinal diseases— clinically diverse and histopathologically confounding. *Seminars in Immunopathology*, v. 34, n. 6, p. 715 – 731, 7 2012.
- Alexander, E.S.; Martin, L.J.; Collins, M.H.; Kottyan, L.C.; Sucharew, H.; He, H.; Mukkada, V.A.; Succop, P.A.; Abonia, J.P.; Foote, H.; Eby, M.D.; Grotjan, T.M.; Greenler, A.J.; Dellon, E.S.; Demain, J.G.; Furuta, G.T.; Gurian, L.E.; Harley, J.B.; Hopp, R.J.; Kagalwalla, A.; Kaul, A.; Nadeau, K.C.; Noel, R.J.; Putnam, P.E.; Von Tiehl, K.F.; Rothenberg, M.E. Twin and family studies reveal strong environmental and weaker genetic cues explaining heritability of eosinophilic esophagitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 134, n. 5, p. 1084 – 1092.e1, 11 2014.
- Alexander, J.A.; Jung, K.W.; Arora, A.S.; Enders, F.; Katzka, D.A.; Kephart, G.M.; Kita, H.; Kryzer, L.A.; Romero, Y.; Smyrk, T.C.; Talley, N.J. Swallowed fluticasone improves histologic but not symptomatic response of adults with eosinophilic esophagitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 10, n. 7, p. 742 – 749.e1, 7 2012.
- Assiri, A. M.; Saeed, A. Incidence and diagnostic features of eosinophilic esophagitis in a group of children with dysphagia and gastroesophageal reflux disease. *Saudi Medical Journal*, v. 35, n. 3, p. 292 – 7, 3 2014.
- Carr, S.; Chan, E. S.; Watson, W. Eosinophilic esophagitis. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, v. 14, n. Suppl 2, p. 108-13, 2018.
- Cianferoni, A.; Spergel, J. Eosinophilic Esophagitis: A Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, v. 50, n. 2, p. 159 – 174, 4 2016.
- Cianferoni A; Spergel JM. From genetics to treatment of eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, v. 15, n. 5, p. 417-25, 2015.
- Clayton, F; Fang, J.C.; Gleich, G.J.; Lucendo, A.J.; Olalla, J.M.; Vinson, L.A.; Lowichik, A.; Chen, X.; Emerson, L.; Cox, K.; O'Gorman, M.A.; Peterson, K.A. Eosinophilic Esophagitis in Adults Is Associated With IgG4 and Not Mediated by IgE. *Gastroenterology*, v. 147, n. 3, p. 602 – 9, 9 2014.
- Davis BP. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Clin Rev Allergy Immunol*, v. 55, n.1, p.19-42, 2018.
- Davis B.P., Stucke E.M., Khorki M.E., Litosh V.A., Rymer J.K., Rochman M., Travers J., Kottyan L.C., Rothenberg M.E. Eosinophilic esophagitis-linked calpain 14 is an IL-13-induced protease that mediates esophageal epithelial barrier impairment. *JCI Insight*, v. 1, n.4, e86355.
- Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, Furuta GT, Spergel JM, Zevit N, Spechler SJ, Attwood SE, Straumann A, Aceves SS, Alexander JA, Atkins D, Arva NC, Blanchard C, Bonis PA, Book WM, Capocelli KE, Chehade M, Cheng E, Collins MH, Davis CM, Dias JA, Di Lorenzo C, Dohil R, Dupont C, Falk GW, Ferreira CT, Fox A, Gonsalves NP, Gupta SK, Katzka DA, Kinoshita Y, Menard-Katcher C, Kodroff E, Metz DC, Michlke S, Muir AB, Mukkada VA, Murch S, Nurko S, Ohtsuka Y, Orel R, Papadopoulou A, Peterson KA, Philpott H, Putnam PE, Richter JE, Rosen R, Rothenberg ME, Schoepfer A, Scott MM, Shah N, Sheikh J, Souza RF, Strobel MJ, Talley NJ, Vaezi MF, Vandenplas Y, Vieira MC, Walker MM, Wechsler JB, Wershil BK, Wen T, Yang GY, Hirano I, Bredenoord AJ. *Gastroenterology*, v. 155, n.4, p.1022-33, 2018.
- Dellon, E. S. Epidemiology of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology clinics of North America*, v. 43, n. 2, p. 201 – 218, 6 2014.
- Dellon, E.S.; Gonsalves, N.; Hirano, I.; Furuta, G.T.; Liacouras, C.A.; Katzka, D.A. ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *The American Journal of Gastroenterology*, v. 108, n. 5, p. 679 – 92; quiz 693, 5 2013.
- Dellon, E.S.; Jensen, E.T.; Martin, C.F.; Shaheen, N.J.; Kappelman, M.D. Prevalence of Eosinophilic Esophagitis in the United States. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 12, n. 4, p. 589 – 596, 4 2014.
- Dellon, E.S.; Speck, O.; Woodward, K.; Covey, S.; Rusin, S.; Shaheen, N.J.; Woosley, J.T. Distribution and variability of esophageal eosinophilia in patients undergoing upper endoscopy. *Modern Pathology*, v. 28, n. 3, p. 383-90, 3 2015.
- Dellon E.S., Hirano I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*, v. 154, n.2, p. 319-32.e3, 2018.
- Desai T.K., Stecevic V., Chang C.H., Goldstein N.S., Badizadegan K., Furuta G.T. Association of eosinophilic inflammation with esophageal food impaction in adults. *Gastrointest Endosc*, v. 61, n.7, p. 795 – 801, 2005.
- Fass R., Gasiorowska A. Refractory GERD: what is it? *Curr Gastroenterol Rep*, v. 10, n.3, p.252-7, 2008. Review.
- Furuta, G. T.; Katzka, D. A. Eosinophilic Esophagitis. *The New England Journal of Medicine*, v. 373, n. 17, p. 1640 – 1648, 10 2015.
- Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, Bonis P, Hassall E, Straumann A, Rothenberg ME; First International Gastrointestinal Eosinophil Research Symposium (FIGERS) Subcommittees. *Gastroenterology*, v.133, n.4, p.1342-63, 2007.
- Gonsalves, N.; Yang, G.Y.; Doerfler, B.; Ritz, S.; Ditto, A.M.; Hirano, I. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterology*, v. 142, n. 7, p. 1451–9.e1; quiz e14–5, 6 2012.

- Gupta, S. K.; Vitanza, J. M.; Collins, M. H. Efficacy and Safety of Oral Budesonide Suspension in Pediatric Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 13, n. 1, p. 66 – 76.e3, 1 2015.
- Hill, D. A.; Spergel, J. M. The Immunologic Mechanisms of Eosinophilic Esophagitis. *Current Allergy and Asthma Reports*, v. 16, n. 2, p. 9 –, 2 2016.
- Hirano, I.; Moy, N.; Heckman, M.G.; Thomas, C.S.; Gonsalves, N.; Achem, S.R. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut*, v. 62, n. 4, p. 489 – 95, 4 2013.
- Kagalwalla, A.F.; Sentongo, T.A.; Ritz, S.; Hess, T.; Nelson, S.P.; Emerick, K.M.; Melin-Aldana, H.; Li, B.U. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 4, n. 9, p. 1097 – 102, 9 2006.
- Kapel R.C., Miller J.K., Torres C., Aksoy S., Lash R., Katzka D.A. Eosinophilic esophagitis: a prevalent disease in the United States that affects all age groups. *Gastroenterology*, v.134, n. 5, p. 1316-21, 2008.
- Kim, H. P.; Dellon, E. S. An Evolving Approach to the Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology & Hepatology*, v. 14, n. 6, p. 358 – 366, 6 2018.
- Kottyan L.C., Rothenberg M.E. Genetics of eosinophilic esophagitis. *Mucosal Immunol*, v. 10, n.3, p. 580-88, 2017.
- Kuchen, T.; Straumann, A.; Safroneeva, E.; Romero, Y.; Bussmann, C.; Vavricka, S.; Netzer, P.; Reinhard, A.; Portmann, S.; Schoepfer, A.M. Swallowed topical corticosteroids reduce the risk for long-lasting bolus impactions in eosinophilic esophagitis. *Allergy*, v. 69, n. 9, p. 1248 – 54, 9 2014.
- Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of the allergy epidemic and the hygiene hypothesis. *Nat Immunol*, v. 18, n. 10, p. 1076-83. 2017.
- Leung, J.; Mehrzad, R.; Hundal, N.V.; Alejos, A.; Hesterberg, P.E.; Katz, A.J.; Yuan, Q.; Shreffler, W.G. Longitudinal Perspective on Managing Refractory Eosinophilic Esophagitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, v. 3, n. 6, p. 951 – 956, 11 2015.
- Liacouras, C.A.; Furuta, G.T.; Hirano, I.; Atkins, D.; Attwood, S.E.; Bonis, P.A.; Burks, A.W.; Chehade, M.; Collins, M.H.; Dellon, E.S.; Dohil, R.; Falk, G.W.; Gonsalves, N.; Gupta, S.K.; Katzka, D.A.; Lucendo, A.J.; Markowitz, J.E.; Noel, R.J.; Odze, R.D.; Putnam, P.E.; Richter, J.E.; Romero, Y.; Ruchelli, E.; Sampson, H.A.; Schoepfer, A.; Shaheen, N.J.; Sicherer, S.H.; Spechler, S.; Spergel, J.M.; Straumann, A.; Wershil, B.K.; Rothenberg, M.E.; Aceves, S.S. Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 128, n. 1, p. 3 – 20.e6, 7 2011.
- Lin SK, Sabharwal G, Ghaffari G. A review of the evidence linking eosinophilic esophagitis and food allergy. *Allergy Asthma Proc*, v. 36, n.1, p.26-33, 2015.
- Lipka, S.; Kumar, A.; Richter, J. E. Impact of Diagnostic Delay and Other Risk Factors on Eosinophilic Esophagitis Phenotype and Esophageal Diameter. *Journal of Clinical Gastroenterology*, v. 50, n. 2, p. 134 – 140, 2 2016.
- Loizou, D.; Enav, B.; Komlodi-Pasztor, E.; Hider, P.; Kim-Chang, J.; Noonan, L.; Taber, T.; Kaushal, S.; Limgala, R.; Brown, M.; Gupta, R.; Balba, N.; Goker-Alpan O.; Khojah, A.; Alpan, O. A pilot study of omalizumab in eosinophilic esophagitis. *PLOS ONE*, v. 10, n. 3, p. e0113483, 3 2015.
- Lucendo, A.J.; Molina-Infante, J.; Arias, Á.; Von Arnim, U.; Bredenoord, A.J.; Bussmann, C.; Amil Dias, J.; Bove, M.; González-Cervera, J.; Larsson, H.; Miehlke, S.; Papadopoulou, A.; Rodríguez-Sánchez, J.; Ravelli, A.; Ronkainen, J.; Santander, C.; Schoepfer, A.M.; Storr, M.A.; Terreehorst, I.; Straumann, A.; Attwood, S.E. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterology Journal*, v. 5, n. 3, p. 335 – 358, 4 2017.
- Mackenzie S.H., Go M., Chadwick B., Thomas K., Fang J., Kuwada S., Lamphier S., Hilden K., Peterson K. Clinical trial: eosinophilic esophagitis in patients presenting with dysphagia: a prospective analysis. *Aliment Pharmacol Ther*, v. 28, n.9, p.1140-6, 2008.
- McGowan EC, Platts-Mills TAE, Wilson JM. Food allergy, eosinophilic esophagitis, and the enigma of IgG4. *Ann Allergy Asthma Immunol*, v. 122, n.6, p.563-64, 2019.
- Moawad, F.J. *et al.* The tug sign: an endoscopic feature of eosinophilic esophagitis. *The American Journal of Gastroenterology*, v. 108, n. 12, p. 1938 – 9, 12 2013.
- Molina-Infante, J.; Bredenoord, A.J.; Cheng, E.; Dellon, E.S.; Furuta, G.T.; Gupta, S.K.; Hirano, I.; Katzka, D.A.; Moawad, F.J.; Rothenberg, M.E.; Schoepfer, A.; Spechler, S.J.; Wen, T.; Straumann, A.; Lucendo, A.J.; PPI-REE Task Force of the European Society of Eosinophilic Oesophagitis (EUREOS). Proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia: an entity challenging current diagnostic criteria for eosinophilic oesophagitis. *Gut*, v. 65, n. 3, p. 524 – 31, 3 2016.
- Molina-Infante, J.; Rivas, M.D.; Hernandez-Alonso, M.; Vinagre-Rodríguez, G.; Mateos-Rodríguez, J.M.; Dueñas-Sadornil, C.; Perez-Gallardo, B.; Ferrando-Lamana, L.; Fernandez-Gonzalez, N.; Bañares, R.; Zamorano, J. Proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia correlates with downregulation of eotaxin-3 and Th2 cytokines overexpression. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, v. 40, n. 8, p. 955 – 65, 10 2014.
- Mukkada V.A., Haas A., Maune N.C., Capocelli K.E., Henry M., Gilman N., Petersburg S., Moore W., Lovell M.A., Fleischer D.M., Furuta G.T., Atkins D. Feeding dysfunction in children with eosinophilic gastrointestinal diseases. *Pediatrics*, v. 126, n. 3, e672 – 7, 2010.
- Navarro P., Arias Á., Arias-González L., Laserna-Mendieta E.J., Ruiz-Ponce M., Lucendo A.J. Systematic review with meta-analysis: the growing incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther*, v. 49, n.9, p.1116-25, 2019.
- O'Shea K.M., Aceves S.S., Dellon E.S., Gupta S.K., Spergel J.M., Furuta G.T., Rothenberg M.E. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*, v.154, n.2, p. 333-345, 2018.
- Prasad GA, Talley NJ, Romero Y, Arora AS, Kryzer LA, Smyrk TC, Alexander JA. Prevalence and predictive factors of eosinophilic esophagitis in patients presenting with dysphagia: a prospective study. *Am J Gastroenterol*, v. 102, n. 12, p. 2627 – 32, 2007.
- van Rhijn, B.D.; Weijenberg, P.W.; Verheij, J.; van den Bergh Weerman, M.A.; Verseijden, C.; van den Wijngaard, R.M.; de Jonge, W.J.; Smout, A.J.; Bredenoord, A.J. Proton pump inhibitors partially restore mucosal integrity in patients with proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia but not eosinophilic esophagitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 12, n. 11, p. 1815 – 23.e2, 11 2014.
- Runge, T. M.; Dellon, E. S. Do we know what causes eosinophilic esophagitis? A mechanistic update. *Current gastroenterology reports*, v. 17, n. 9, p. 33 –, 9 2015.
- Sampson, H. A. Update on food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 113, n. 5, p. 805 – 819, 5

- 2004.
- Schoepfer, A.M.; Safroneeva, E.; Bussmann, C.; Kuchen, T.; Portmann, S.; Simon, H.U.; Straumann, A. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology*, v. 145, n. 6, p. 1230–6.e1–2 –, 12 2013.
- Sherrill, J.D.; Kc, K.; Wu, D.; Djukic, Z.; Caldwell, J.M.; Stucke, E.M.; Kemme, K.A.; Costello, M.S.; Mingler, M.K.; Blanchard, C.; Collins, M.H.; Abonia, J.P.; Putnam, P.E.; Dellon, E.S.; Orlando, R.C.; Hogan, S.P.; Rothenberg, M.E. Desmoglein-1 regulates esophageal epithelial barrier function and immune responses in eosinophilic esophagitis. *Mucosal Immunology*, v. 7, n. 3, p. 718 – 29, 5 2014.
- Simon D., Cianferoni A., Spergel J.M., Aceves S., Holbreich M., Venter C., Rothenberg M.E., Terreehorst I., Muraro A., Lucendo A.J., Schoepfer A., Straumann A., Simon H.U. Eosinophilic esophagitis is characterized by a non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy*, v. 71, n.5, p.611-20, 2016.
- Soon, I.S.; Butzner, J.D.; Kaplan, G.G.; deBruyn, J.C. Incidence and Prevalence of Eosinophilic Esophagitis in Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, v. 57, n. 1, p. 72 – 80, 7 2013.
- Steinbach, E. C.; Michelle Hernandez; Dellon, E. S. Eosinophilic Esophagitis and the Eosinophilic Gastrointestinal Diseases: Approach to Diagnosis and Management. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, v. 6, n. 5, p. 1483 – 1495, 9 2018.
- Straumann, A.; Aceves, S.S.; Blanchard, C.; Collins, M.H.; Furuta, G.T.; Hirano, I.; Schoepfer, A.M.; Simon, D.; Simon, H.U. Pediatric and adult eosinophilic esophagitis: similarities and differences. *Allergy*, v. 67, n. 4, p. 477 – 490, 4 2012.
- Tariq T., Rizvi A., Badwal K., Eke R. Spontaneous Intramural Esophageal Rupture: An Uncommon Presentation of Eosinophilic Esophagitis Requiring Endoscopic Clipping. *ACG Case Reports Journal*, v. 5, p. e66, 9 2018.
- Weidlich S, Nennstiel S, Jesinghaus M, Brockow K, Slotta-Huspenina J, Bajbouj M, Schmid RM, Schlag C. IgG4 is Elevated in Eosinophilic Esophagitis but Not in Gastroesophageal Reflux Disease Patients. *J Clin Gastroenterol*, v. 5, n. 1, p. 43-49, 2019.