

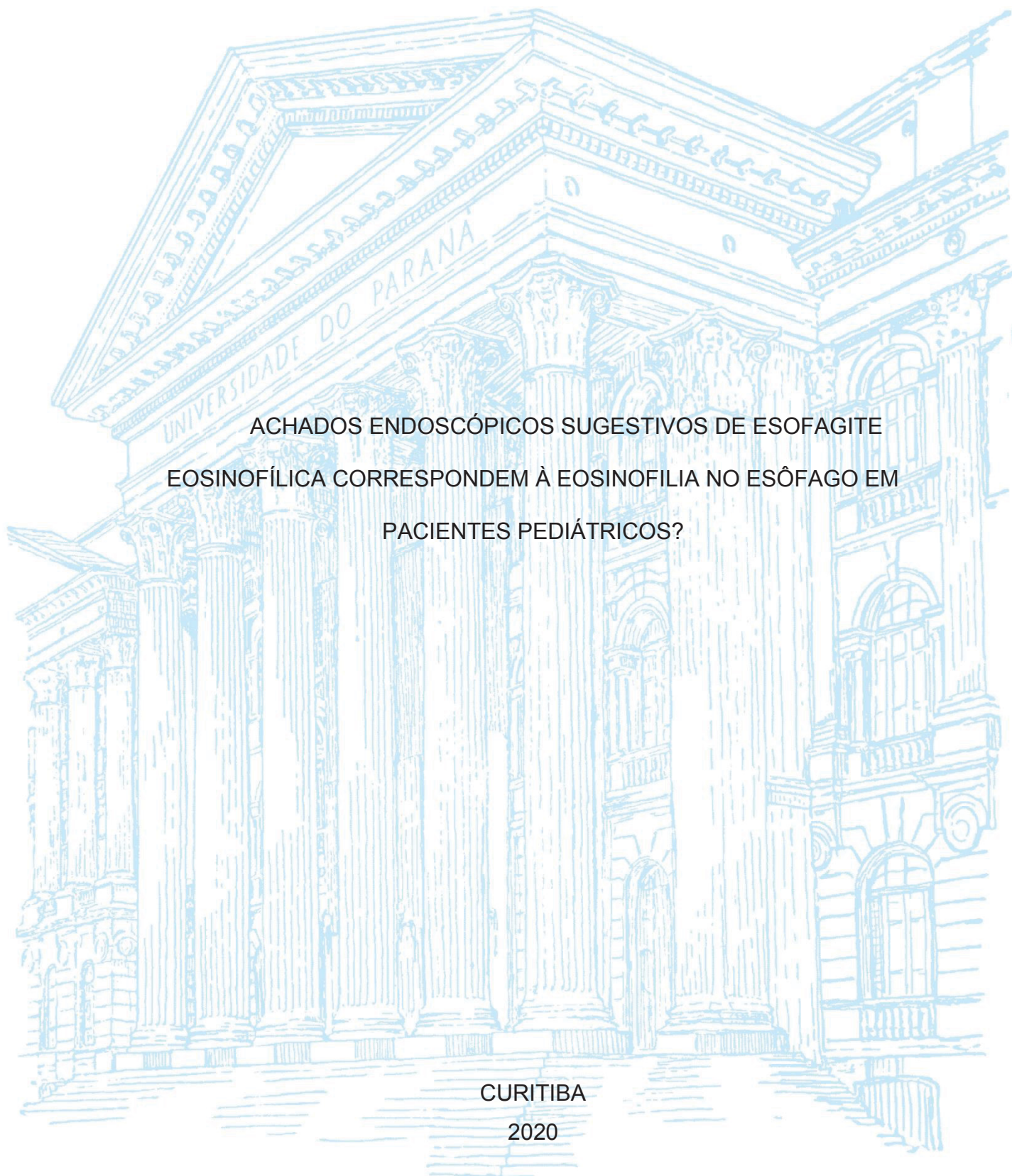
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LUCIANA BANDEIRA MENDEZ RIBEIRO

ACHADOS ENDOSCÓPICOS SUGESTIVOS DE ESOFAGITE  
EOSINOFÍLICA CORRESPONDEM À EOSINOFILIA NO ESÔFAGO EM  
PACIENTES PEDIÁTRICOS?

CURITIBA

2020



LUCIANA BANDEIRA MENDEZ RIBEIRO

ACHADOS ENDOSCÓPICOS SUGESTIVOS DE ESOFAGITE  
EOSINOFÍLICA CORRESPONDEM À EOSINOFILIA NO ESÔFAGO EM  
PACIENTES PEDIÁTRICOS?

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, Setor Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina Interna.

Orientador: Prof. Dr. Nelson Augusto Rosário Filho  
Coorientador: Prof. Mário C. Vieira

CURITIBA

2020

R484 Ribeiro, Luciana Bandeira Mendez  
Achados endoscópicos sugestivos de esofagite eosinofílica  
correspondem à eosinofilia no esôfago em pacientes pediátricos?  
[recurso eletrônico] / Luciana Bandeira Mendez Ribeiro. – Curitiba,  
2020.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em  
Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade  
Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Nelson Augusto Rosário Filho

Coorientador: Prof. Dr. Mário C. Vieira

1. Eosinófilos. 2. Endoscopia do sistema digestório.  
3. Histologia. 4. Pediatria. I. Rosário Filho, Nelson Augusto.  
II. Vieira, Mário C. III. Programa de Pós-Graduação em  
Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade  
Federal do Paraná. IV. Título.

NLM: WI 141



## TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **LUCIANA BANDEIRA MENDEZ RIBEIRO** intitulada: **ACHADOS ENDOSCÓPICOS SUGESTIVOS DE ESOFAGITE EOSINOFÍLICA CORRESPONDEM À EOSINOFILIA NO ESÔFAGO EM PACIENTES PEDIÁTRICOS**, sob orientação do Prof. Dr. NELSON AUGUSTO ROSÁRIO FILHO, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 17 de Julho de 2020.

Assinatura Eletrônica

17/07/2020 12:08:30.0

NELSON AUGUSTO ROSÁRIO FILHO

Presidente da Banca Examinadora (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

22/07/2020 13:28:36.0

ODERY RAMOS JUNIOR

Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

22/07/2020 13:24:10.0

EVALDO DACHEUX DE MACEDO FILHO

Avaliador Externo (DEPTO. DE OFTALMO E OTORRINO )

*“De todos os amores que podemos receber durante a vida, o amor dos pais é, sem dúvida, o mais especial. Não existe outro que consiga ser incondicional e demonstrar ao mesmo tempo um interesse tão grande e genuíno na nossa felicidade”.*

*Dedico aos meus pais essa conquista.*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus, pela saúde e disposição, à minha família, pelo apoio e motivação incondicional, ao meu marido por todo amor e carinho, que me permitiu a realização desse trabalho.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Nelson Rosário Filho, pelo acompanhamento e orientação para elaboração dessa dissertação.

Ao Prof. Dr. Mário C. Vieira pelo incentivo e disponibilidade em transmitir conhecimento, que foram primordiais para conclusão de mais essa etapa.

À Profa. Solena Z. K. Fidalski pelo auxílio e atenção no tratamento dos dados dessa pesquisa.

Ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna, do Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná, pela oportunidade de aprendizagem e titulação.

Aos Coordenadores do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna, do Setor de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná, Prof. Dr. Emilton Lima Junior e Profa. Dra. Iara T. Messias-Reason, pelo apoio recebido durante a conclusão da dissertação para que pudesse alcançar o título de Mestre.

Aos Serviços de Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva Pediátrica e de Patologia do Hospital Pequeno Príncipe em Curitiba-PR, em especial Dra Elizabeth Gulgemin, em disponibilizar os dados para o desenvolvimento dessa pesquisa, bem como às secretárias dos respectivos serviços, Eliane, Evelin e Sidneia, pelo apoio e prontidão nas informações prestadas.

Aos colegas de trabalho pela amizade construída ao longo desses anos e pelo companheirismo e conhecimento compartilhados, Danielle Reis Yamamoto, Giovana Silva Stival, em especial à Sabine K. Truppel, com quem divido esse projeto.

## RESUMO

Os achados endoscópicos sugestivos de esofagite eosinofílica (EoE) são amplamente reconhecidos como característicos da doença, no entanto, ainda não fazem parte dos critérios diagnósticos. Os objetivos deste estudo foram a análise de características endoscópicas sugestivas de EoE e sua correlação com a eosinofilia em biópsias de esôfago. Realizou-se estudo observacional e transversal de biópsias de esôfago e sua relação com achados de endoscopia digestiva alta (EDA). Apenas a primeira endoscopia de cada paciente foi analisada. Foram excluídos pacientes que utilizaram inibidores de bomba de prótons, ou com outras condições que pudessem causar eosinofilia esofágica. Dos 2.036 pacientes avaliados, foram identificadas características endoscópicas de EoE em 248 (12,2%) e mais de uma alteração em 167 (8,2%). Do total de pacientes, 154 (7,6%) apresentaram eosinofilia nas biópsias de esôfago ( $p < 0,01$ ), destes, 30 (19,5%) não apresentaram alterações endoscópicas. Edema (74% vs. 6,5% respectivamente,  $p < 0,01$ ) e linhas verticais (66,2% vs. 2,4% respectivamente,  $p < 0,01$ ) foram as características mais prevalentes em pacientes com EoE em comparação com os pacientes sem eosinofilia esofágica. A associação de edema e linhas verticais foi mais frequente nos pacientes com EoE do que nos pacientes sem eosinofilia esofágica (29,2% vs. 1,6% respectivamente,  $p < 0,01$ ; OR=24,7; IC=15,0 - 40,5). Os achados endoscópicos apresentaram melhor especificidade (edema 93,5%; linhas verticais 97,6% e exsudato esbranquiçado 98,8%) do que sensibilidade (edema 74,0%; linhas verticais 66,2% e exsudato esbranquiçado 38,9%) para detecção de eosinofilia esofágica. A presença de mais de um achado endoscópico, apresentou sensibilidade de 80,5%, especificidade de 93,4%, valor preditivo positivo de 50%, valor preditivo negativo de 98,3% e acurácia 92,4%. Concluiu-se que reconhecimento das características endoscópicas sugestivas de EoE pode contribuir para o diagnóstico da doença, no entanto há necessidade de biópsias esofágicas para confirmação diagnóstica.

**Palavras-chave:** Eosinófilos. Pediatria. Endoscopia Digestiva Alta. Histologia. Especificidade.

## ABSTRACT

Endoscopic findings suggestive of eosinophilic esophagitis (EoE) are widely recognized as characteristic of the disease, however, they are not yet part of the diagnostic criteria. The objectives of this study were the analyze of endoscopic findings suggestive of EoE and their correlation with eosinophilia in esophageal biopsies. An observational and cross-sectional study of esophageal biopsies and their relationship with findings of upper digestive endoscopy (UDE) was conducted. Only the first endoscopy of each patient was analyzed. Patients who used proton pump inhibitors or had other conditions that may cause esophageal eosinophilia were excluded. Of the 2,036 patients evaluated, endoscopic findings of EoE were identified in 248 (12.2%) and more than one abnormality in 167 (8.2%). Of the total number of patients, 154 (7,6%) presented eosinophilia on esophageal biopsies ( $p < 0.01$ ). In this group, 30 patients (19.5%) did not present endoscopic abnormalities. Edema (74% vs. 6.5% respectively,  $p < 0.01$ ) and furrows (66.2% vs. 2.4% respectively,  $p < 0.01$ ) were the most prevalent characteristics in patients with EoE compared to patients without esophageal eosinophilia. The association of edema and furrows was more frequent in patients with EoE than in patients without esophageal eosinophilia (29.2% vs. 1.6%, respectively,  $p < 0.01$ , OR = 24.7, CI = 15.0 - 40.5). The endoscopic findings had better specificity (edema 93.5%; furrows 97.6% and exudate 98.8%) than sensitivity (edema 74.0%; furrows 66.2% and exudate 38.9%) for the detection of esophageal eosinophilia. The presence of more than one endoscopic finding had sensitivity of 80.5%, specificity of 93.4%, a positive predictive value of 50%, a negative predictive value of 98.3% and accuracy of 92.4%. In conclusion, the recognition of endoscopic findings suggestive of EoE can contribute to the diagnosis of the disease, however esophageal biopsies are still needed for diagnostic confirmation.

**Keywords:** Eosinophils. Pediatrics. Upper digestive endoscopy. Histology. Specificity.



## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - EDEMA.....	27
FIGURA 2 - ANÉIS FIXOS (OU TRAQUEALIZAÇÃO).....	28
FIGURA 3 - EXSUDATO ESBRANQUIÇADO (EB) (OU PONTOS BRANCOS).....	28
FIGURA 4 - LINHAS VERTICAIS (LV) (OU SULCOS VERTICAIS) .....	29
FIGURA 5 - ESTENOSE.....	29
FIGURA 6 - FRAGILIDADE DA MUCOSA.....	30
FIGURA 7 - ANÉIS TRANSITÓRIOS.....	30

## LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – IDADE AO DIAGNÓSTICO DE PACIENTES COM EoE.....	35
--	----

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – DESCRIÇÃO DOS PROCEDIMENTOS EXCLUÍDOS DO ESTUDO.....	26
TABELA 2 – SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO E GRADUAÇÃO PARA A AVALIAÇÃO DOS ACHADOS ENDOSCÓPICOS NA EoE.....	27
TABELA 3 – ASSOCIAÇÃO ENTRE INFILTRADO EOSINOFÍLICO E ACHADOS ENDOSCÓPICOS DE EoE.....	33
TABELA 4 – ACHADOS ENDOSCÓPICOS DE EoE.....	34
TABELA 5 – ASSOCIAÇÃO ENTRE INFILTRADO EOSINOFÍLICO E SEXO.....	34
TABELA 6 – ACHADOS ENDOSCÓPICOS DE EoE NOS PACIENTES COM E SEM INFILTRADO EOSINOFILICO.....	36
TABELA 7 – ASSOCIAÇÃO DOS ACHADOS ENDOSCÓPICOS DE EoE DOS PACI- ENTES COM E SEM INFILTRADO EOSINOFILICO.....	36
TABELA 8 – SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE, VPP, VPN E ACURÁCIA DOS ENDOSCÓPICOS SUGESTIVOS DE EoE.....	37
TABELA 9 – ACHADOS ENDOSCÓPICOS EM RELAÇÃO À MÉDIA DO NÚMERO DE EOSINÓFILOS.....	38

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>16</b>
1.2	OBJETIVOS .....	18
1.2.1	OBJETIVO GERAL.....	18
1.2.2	Objetivos específicos.....	18
1.3	JUSTIFICATIVA.....	19
<b>2</b>	<b>REVISÃO TEÓRICA .....</b>	<b>20</b>
<b>3</b>	<b>MÉTODO.....</b>	<b>25</b>
3.1	Delineamento do Estudo.....	25
3.2	População em estudo.....	26
3.3	Avaliação endoscópica e histológica.....	27
3.4	Análise estatística.....	31
<b>4</b>	<b>RESULTADOS/ANÁLISE DE DADOS .....</b>	<b>323</b>
4.1	RESULTADOS.....	33
4.2	ANÁLISE DE DADOS.....	38
<b>5</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>44</b>
	<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>45</b>
	<b>APÊNDICE 1 – ACHADOS ENDOSCÓPICOS DE EOE .....</b>	<b>52</b>
	<b>ANEXO A – Sistema de classificação e graduação modificado para avaliação endoscópica das características esofágicas de EoE.....</b>	<b>53</b>
	<b>ANEXO B – Ferramenta para coleta de dados - Classificação dos achados endoscópicos na EoE utilizada nesse trabalho .....</b>	<b>54</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A esofagite eosinofílica (EoE) é uma enfermidade reconhecida com frequência crescente nas últimas 2 décadas. A incidência e prevalência estão aumentando mais rapidamente do que o conhecimento sobre a doença (FERREIRA, 2019; DELLON, 2018). As estimativas atuais de incidência evidenciam 7,7 casos/100.000 habitantes por ano em adultos e 6,6 casos/100.000 habitantes por ano em crianças. Dados recentes mostram prevalência em torno de 34,4 casos/100.000 habitantes por ano, sendo 42,2 em adultos e 34,0 em crianças (NAVARRO, 2019).

O consenso internacional para os critérios diagnósticos de EoE aponta essa doença como a principal causa de disfagia e impactação alimentar em crianças e adultos jovens (DELLON, 2018).

Os homens são mais comumente afetados que as mulheres, com proporção de 3 a 4:1 (KIM, 2018). Um estudo pediátrico longitudinal prospectivo identificou aumento significativo na população masculina (75% vs. 47%) entre pacientes com EoE em comparação com grupo controle (WECHSLER, 2018).

A etiologia é multifatorial e pode envolver alergia a alimentos, alérgenos ambientais, ação de secreção ácido-péptica e fatores genéticos. 70% a 80% dos pacientes com EoE têm outras condições atópicas associadas, como asma, rinite alérgica, dermatite atópica ou alergias alimentares. Os fatores ambientais podem contribuir de maneira mais significativa para o desenvolvimento da doença do que os fatores genéticos (KINOSHITA, OUCHI E FUJISAWA, 2019).

Esta doença foi descrita inicialmente no final da década de 70, no entanto, os critérios diagnósticos da EoE estão em constante evolução (KIM, 2018). Em 2007, as diretrizes publicadas pela Associação Americana de Gastroenterologia e pela Sociedade Norte-Americana de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica recomendavam a ausência de resposta histológica aos inibidores de bomba de prótons (IBP) para a confirmação diagnóstica de EoE e exclusão do diagnóstico de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) como causa de eosinofilia esofágica (FURUTA, 2007). Em 2011 demonstrou-se que 50% dos pacientes com EoE respondiam ao tratamento com IBP e que havia uma sobreposição das características da doença entre os respondedores e não respondedores aos IBP (MOLINA-INFANTE, 2011). No entanto, nessa época, os critérios diagnósticos para EoE incluíam

eosinofilia esofágica e ausência de resposta histológica após tratamento com IBP por 8 semanas (LIACOURAS, 2011).

Atualmente, com base tanto nas diretrizes europeias de 2017 quanto no último consenso para atualização dos critérios diagnósticos para EoE, em 2018, a resposta aos IBP deixa de ser um critério de exclusão para o diagnóstico e passa a ser uma modalidade terapêutica (MOLINA-INFANTE, 2017, LUCENDO, 2016; , LUCENDO, 2017, DELLON, 2018). A EoE caracteriza-se clinicamente por sintomas de disfunção esofágica e histologicamente por presença de infiltrado eosinofílico no esôfago, definido por contagem de eosinófilos maior ou igual a 15 por campo de grande aumento ( $\geq 15$  eos/CGA); sem comprometimento de outros segmentos do trato gastrointestinal. Por apresentarem características clínicas, endoscópicas, histológicas, moleculares e genéticas semelhantes aos pacientes com EoE e diferentes de DRGE, esses pacientes respondedores aos IBP são um subgrupo de pacientes com EoE, denominado eosinofilia esofágica respondedora aos IBP (DELLON, 2018; FERREIRA, 2019). As características endoscópicas sugestivas de EoE não são suficientes para distinguir os pacientes respondedores e não respondedores aos IBP (VIEIRA, 2019).

Para o diagnóstico de EoE, deve-se excluir distúrbios esofágicos associados a eosinofilia, como, doença celíaca, DRGE, doença de Crohn, acalasia, gastroenterite eosinofílica, distúrbios do tecido conjuntivo, infecções esofágicas, entre outros (LUCENDO, 2017; DELLON, 2018).

A realização de endoscopia digestiva alta (EDA) e biópsias de esôfago médio e distal são necessárias para o diagnóstico de EoE. Os achados endoscópicos característicos são: edema (redução do padrão vascular), anéis concêntricos ou traquealização, placas ou exsudato esbranquiçado, sulcos ou linhas verticais e estenose. Fragilidade da mucosa e estreitamento do calibre do esôfago são características esofágicas adicionais descritas na EoE. Em adultos, a sensibilidade desses achados endoscópicos sugestivos de EoE varia entre 50% e 90% e a especificidade é superior a 90% (KIM, 2012, KAGALWALLA, 2017 e WECHSLER 2018).

A escala de referência endoscópica para EoE (EREFS) é uma ferramenta validada para classificar e graduar achados endoscópicos característicos da doença (ANEXO A – TABELA 2) (HIRANO, 2013).

O diagnóstico da EoE é sugerido pela presença de infiltrado eosinofílico na mucosa do esôfago  $\geq 15$  eos/CGA (magnificação de 400x). Outros achados histológicos incluem hiperplasia da camada basal mais acentuada do que aquela observada na esofagite de refluxo, presença de abscessos eosinofílicos e o alongamento das papilas, contemplados no sistema de escore histológico para EoE (EoEHSS – *Eosinophilic Esophagitis Histologic Scoring System*) que propõe mensurar os achados em intensidade (grau) e extensão (estágio) (COLLINS, 2017, WARNERS, 2017).

A ausência de alterações endoscópicas em pacientes com EoE também pode ser observada, assim, biópsias de esôfago devem ser obtidas sempre que houver suspeita clínica de EoE, independentemente de características endoscópicas. Duas a quatro biópsias dos terços distal e médio apresentam boa acurácia para o diagnóstico (NIELSEN, 2014; LUCENDO, 2017).

O diagnóstico atual é baseado em sintomas de disfunção esofágica e na avaliação histológica. No entanto, o reconhecimento dos achados endoscópicos sugestivos de EoE e a compreensão de seu significado, bem como sua correlação com a eosinofilia esofágica, são essenciais para o diagnóstico precoce de EoE e para tentar impedir a progressão da doença.

## 1.2 OBJETIVOS

### 1.2.1 Objetivo geral

Verificar as características endoscópicas e histológicas sugestivas de EoE de pacientes atendidos no serviço de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital Pequeno Príncipe em Curitiba, Paraná.

### 1.2.2 Objetivos específicos

- Avaliar a utilidade dos achados endoscópicos sugestivos de EoE em pacientes pediátricos no diagnóstico da doença.

- Analisar a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo e negativo e a acurácia das características endoscópicas sugestivas de EoE na identificação de pacientes com eosinofilia esofágica.

### 1.3 JUSTIFICATIVA

A EoE é uma doença emergente no mundo inteiro. Nos últimos anos, tem sido alvo de diversos grupos de estudo, com avanço no conhecimento dos seus mecanismos fisiopatológicos. O diagnóstico da EoE é estabelecido por EDA com biópsias para avaliação histológica da mucosa esofágica. No entanto, muitas questões práticas ainda necessitam ser definidas, em especial a padronização e a importância diagnóstica dos sinais endoscópicos que indiquem eosinofilia no esôfago em crianças, que possam contribuir para o diagnóstico precoce e controle de tratamento da doença.

O endoscopista deve estar atento para essas características e reconhecer a necessidade de coletar biópsias de esôfago médio e distal para confirmação diagnóstica.



## 2. REVISÃO TEÓRICA

A EoE é uma doença inflamatória crônica do esôfago mediada por mecanismos imunológicos. Caracteriza-se por sintomas de disfunção esofágica, alterações da mucosa do esôfago com presença eosinófilos e exclusão de outras causas de eosinofilia esofágica (DELLON, 2018, LUCENDO 2017). O diagnóstico atual da EoE é baseado na avaliação histológica, pela contagem de eosinófilos na mucosa do esôfago  $\geq 15$  eos/CGA (magnificação de 400x). Recomenda-se a coleta de quatro biópsias dos terços distal e médio para aumentar acurácia do diagnóstico. Devem ser tomadas biópsias do estômago e duodeno a fim de descartar outras gastroenteropatias eosinofílicas (COLLINS, 2017). O número de biópsias foi definido através de estudos que mostraram que a coleta de uma biópsia apresenta sensibilidade em torno de 60-65%, três biópsias em torno de 95% e a partir de quatro biópsias em torno de 98%, portanto, esse número de biópsias foi considerado suficiente para o diagnóstico (NIELSEN, 2014).

Os sintomas variam de acordo com a idade: em lactentes e crianças menores as principais características são dificuldade alimentar e vômito, em crianças maiores, adolescentes e adultos os principais sintomas são disfagia e impactação alimentar. Não pode haver comprometimento de outros segmentos do trato gastrointestinal (DELLON, 2013; LIACOURAS, 2011; GÓMEZ-ALDANA, 2019; DELLON, 2018; GONSALVES, 2020; LUCENDO, 2017; BARROS, 2018).

A etiologia da resposta imunológica ainda não está completamente elucidada, no entanto, há evidências da interação entre fatores genéticos e ambientais. Uma variedade de mediadores inflamatórios, que incluem CD25, STAT-5, STAT-6, IL-4, IL-5, IL-13, eotaxina-1, eotaxina-2 e eotaxina-3, atuam no recrutamento de eosinófilos para o esôfago (LIACOURAS, 2011; KINOSHITA, 2019). O exame da mucosa esofágica de pacientes com EoE revelou expressão elevada de várias citocinas do tipo Th2, como eotaxina-3, IL-5 e IL-13, e de citocinas promotoras de fibrose, como TGF- $\beta$  e periostina. Além disso, verificou-se que a expressão de mRNA das moléculas de adesão, como desmogleína-1 e filagrina, está diminuída, podendo influenciar a permeabilidade da mucosa (KINOSHITA, 2019).

O aumento da permeabilidade da mucosa permite a entrada de antígenos ambientais e alimentares nos tecidos subepiteliais (KINOSHITA, 2016, CHEHADE, 2018). Esses alérgenos estimulam a resposta imunológica e produção de citocinas

do tipo Th2, como IL-5, que estimula a produção de eosinófilos na medula óssea, e IL-13, que induz a secreção de eotaxina-3 pelas células epiteliais esofágicas, responsável pela quimiotaxia e ativação dos eosinófilos. A IL-13 também aumenta a produção de periostina e diminui a produção de filagrina pelas células epiteliais, contribuindo para maior permeabilidade e fibrose esofágica (KO, 2018; KINOSHITA, 2019).

Essa sequência de reações imunológicas e inflamatórias relacionadas a resposta Th2, infiltração e ativação de eosinófilos, danifica as células epiteliais, estimula a fibrose esofágica, altera as atividades sensoriais e motoras do esôfago e corrobora para o surgimento de sintomas relacionados à disfunção esofágica próprios da EoE (KINOSHITA, 2016, CHEN, 2016).

A partir de 2017, os IBP tornaram-se a primeira opção no tratamento de pacientes com sintomas de disfunção e eosinofilia esofágica, pois estudos mais recentes demonstraram que, além de ação antissecretora, os IBP têm ação anti-inflamatória, inibindo a produção de citocinas Th2 e bloqueando a secreção de eotaxina-3 (responsável pelo recrutamento de eosinófilos para o esôfago). Além disso, os IBP melhoram a integridade epitelial e a função de barreira da mucosa, impedindo a absorção de alérgenos que podem desencadear a produção de citocinas envolvidas na eosinofilia esofágica (DELLON, 2018; MOLINA-INFANTE, 2017; LUCENDO, 2017).

Meta-análise com 33 estudos, que incluíram 619 pacientes com eosinofilia esofágica sintomática (188 crianças e 431 adultos), demonstrou eficácia dos IBP para remissão clínica em 60,8% (intervalo de confiança de 95%, 48,38 - 72,2%) e histológica em 50,5% (intervalo de confiança de 95%, 42,2 - 58,7%) dos pacientes (LUCENDO, 2016). Outros estudos que avaliaram o uso de IBP na terapia de manutenção mostraram remissão clínica e histológica em 70% das crianças e 73% dos adultos com infiltrado eosinofílico sugestivo de EoE após 1 ano de tratamento (GUTIÉRREZ-JUNQUERA, 2018; GOMES-TORRIJOS, 2016).

A endoscopia e a biópsia de esôfago são essenciais para o diagnóstico da EoE e para a exclusão de outros distúrbios esofágicos associados à eosinofilia esofágica, como acalasia, esofagite infecciosa e refluxo gastroesofágico. Os achados endoscópicos característicos incluem: edema (redução do padrão vascular); sulcos ou linhas verticais; anéis concêntricos fixos ou traquealização esofágica; placas ou exsudato esbranquiçado; estenose; fragilidade da mucosa (designada como "esôfago

de papel crepom") e estreitamento do calibre do esôfago (LUCENDO, 2017).

As características endoscópicas são amplamente reconhecidas como sugestivas de EoE, no entanto, ainda não fazem parte dos critérios diagnósticos para a doença (DELLON, 2018; HIREMATH, 2020).

Uma meta-análise de 100 estudos clínicos de casos de EoE avaliou sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) para cada achado endoscópico. Para edema, a sensibilidade foi de 43%, especificidade de 90%, VPP de 65% e VPN de 79%. Linhas verticais apresentaram sensibilidade de 40%, especificidade de 95%, VPP de 73% e VPN de 83%. Exsudato esbranquiçado apresentou sensibilidade de 27%, especificidade de 94%, VPP de 67% e VPN de 74%. Para anéis, a sensibilidade foi de 48%, especificidade de 91%, VPP de 64% e VPN de 84%. Estenoses apresentaram sensibilidade de 15%, especificidade de 95%, VPP de 51% e VPN de 76%. Os achados endoscópicos relatados nesses estudos não eram sensíveis ou específicos o suficiente para confirmar o diagnóstico de EoE. Apesar disso, essa meta-análise ressaltava a necessidade de coletar biópsias esofágicas diante de qualquer suspeita de EoE, mesmo na ausência de características endoscópicas (KIM, 2012).

Com o objetivo de aumentar a acurácia diagnóstica dessas características, desenvolveu-se a escala endoscópica para EoE (EREFS – *Endoscopic Reference Score*) para relatar e padronizar os sinais endoscópicos em adultos, bem como classificá-los e graduá-los. Além de auxiliar no diagnóstico, a escala contribui na avaliação do seguimento endoscópico do paciente (HIRANO, 2013).

Essa classificação melhorou consideravelmente o grau de concordância intra e interobservadores na avaliação endoscópica das características sugestivas de EoE. Vários estudos demonstraram que esse sistema de classificação é adequado para o diagnóstico de EoE e para a avaliação de resposta ao tratamento (KIM, 2012; DELLON, 2016; KAGALWALLA, 2017 e WECHSLER 2018).

Estudo prospectivo em adultos utilizou a ausência de resposta aos IBP como critério diagnóstico para EoE, conforme consenso de 2011, analisou a acurácia dos achados endoscópicos ao diagnóstico e após o tratamento com corticoide tópico ou dieta de eliminação, 96% dos pacientes apresentaram pelo menos um achado endoscópico antes do diagnóstico definitivo de EoE. A visualização de dois ou mais achados sugestivos de EoE teve maior utilidade diagnóstica e apresentou melhor sensibilidade e especificidade. O escore EREFS também foi útil em avaliar resposta

ao tratamento, ou seja, após corticoide tópico ou dieta de eliminação os escores diminuíram significativamente em associação à melhora histológica. Além disso, o escore EREFS foi altamente preciso no diagnóstico de EoE e no controle de tratamento da doença (DELLON, 2016).

Vários trabalhos prospectivos e randomizados mostraram melhora significativa nos aspectos endoscópicos da EoE após terapia com IBP, esteroides tópicos e dieta (DELLON, 2016; KAGALWALLA, 2017; BOLTON, 2018).

Um estudo prospectivo pediátrico associou alterações endoscópicas e resposta histológica à dieta de eliminação de quatro alimentos (leite de vaca, trigo, ovo e soja). Em relação aos achados endoscópicos, havia 70% dos pacientes com edema, 73% com linhas verticais, 54% com exsudato esbranquiçado, 12% com anéis e 1% com estenose antes do tratamento. Após a dieta, houve melhora do exsudato esbranquiçado em 96% dos pacientes, do edema em 66% e das linhas verticais em 62%. Os anéis persistiram após o tratamento proposto (KAGALWALLA, 2017).

A acurácia dos achados endoscópicos antes e após tratamento em pacientes diagnosticados com EoE, de acordo com o consenso prévio (2011), ou seja, que apresentaram eosinofilia esofágica não respondedora à terapia com IBP, também foi avaliada em estudos pediátricos (KAGALWALLA, 2017; WECHSLER, 2018; BOLTON, 2018, AHUJA, 2020, HIREMATH, 2020). Havia características endoscópicas sugestivas de EoE em 90% dos pacientes com EoE. Os achados foram significativamente diferentes entre os doentes e os controles, bem como a média do número de eosinófilos entre os grupos ( $p < 0,01$ ). Edema, exsudato esbranquiçado e linhas verticais apresentaram alta sensibilidade (89%; 96%; 89%), especificidade (88%; 76%; 90%), *odds ratio* de diagnóstico (55,3; 67,8; 72,4) e acurácia (88,0; 80,7; 89,6) para identificar a EoE. Nesse estudo, também houve correlação quando os achados endoscópicos foram associados entre si. O escore composto pela associação de características com componente inflamatório de edema, exsudato esbranquiçado e linhas verticais foi altamente preditivo para eosinofilia esofágica e identificou efetivamente pacientes com EoE em relação aos controles, os escores totais foram elevados ao diagnóstico e diminuíram significativamente após a remissão histológica (WECHSLER, 2018).

A presença de anéis, estenose e estreitamento do calibre esofágico é menos prevalente na criança, pois tais características estão associadas ao remodelamento

esofágico provocado pela fibrose da lâmina própria, sinais evidentes de gravidade e progressão da doença (KIA, 2016).

O escore composto por características com componente fibrótico é bom preditor da EoE em adultos, o que demonstra que o atraso no diagnóstico e no início do tratamento interferem diretamente na formação de estenoses (CHEN, 2016). A probabilidade de doença fibroestenotante aumenta com a idade. O atraso no diagnóstico de EoE foi o único fator de risco para formação de estenose (*odds ratio* = 1,08; intervalo de confiança de 95%: 1,040-1,122;  $p < 0,001$ ) e estava positivamente correlacionado com a prevalência de estenoses esofágicas, evidenciando que o curso da doença é contínuo, evolui de doença de natureza predominantemente inflamatória para doença fibroestenotante à medida que o problema progride (SCHOEPFER, 2013). Os pacientes apresentam características endoscópicas de caráter inflamatório, como edema, linhas verticais e exsudato esbranquiçado, ao início da doença e depois desenvolvem características endoscópicas de caráter inflamatório crônico e fibrótico, como anéis e estenoses (DELLON, 2014; CHEN, 2016; SCHOEPFER, 2019; HIREMATH, 2020).

Os achados endoscópicos fibroestenotantes tendem a ser mais refratários à terapia medicamentosa e dietética (KIA, 2016). Existe dissociação entre a gravidade dos achados endoscópicos e histológicos. A contagem absoluta do número de eosinófilos não foi significativamente associada à distensibilidade esofágica, normalmente reduzida em pacientes com achados endoscópicos fibroestenóticos. As características endoscópicas inflamatórias mostraram correlação com a contagem de eosinófilos, porém não substituem os índices histológicos de inflamação. Pelo escore EREFS é possível detectar as consequências do remodelamento esofágico, nem sempre apontadas pela histologia, e estratificar o risco de impactação de alimentos na EoE (CHEN, 2016).

O objetivo do tratamento é a melhora clínica, endoscópica e histológica a fim de impedir a evolução da doença, quando não tratada, aumenta-se o risco de formação de estenose.

O prognóstico dos pacientes ainda não está bem estabelecido. A progressão da EoE, a partir de um fenótipo inicialmente inflamatório, para um fenótipo fibroestenotante parece ser a principal complicação a longo prazo, assim, a identificação e o tratamento precoce da EoE são essenciais.

### 3 MÉTODO

#### 3.1 Delineamento do Estudo

Realizou-se estudo observacional e transversal por pesquisa na base de dados do Serviço de Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva Pediátrica no Hospital Pequeno Príncipe em Curitiba-PR, onde são realizados aproximadamente 2.000 procedimentos por ano, em crianças de 0 a 18 anos. Esta base de dados contém as informações clínicas, endoscópicas e histopatológicas de todos os pacientes submetidos a procedimentos endoscópicos na instituição.

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba-PR (CAAE: 25560113.4.0000.0097, número do comprovante 094829/2013 na data de 17/12/2013).

Os dados coletados nos prontuários foram: sexo, data de nascimento, idade ao diagnóstico, comorbidades, características endoscópicas e histológicas do esôfago.

Os exames endoscópicos foram realizados, fotografados, reportados e armazenados em banco eletrônico de imagens por quatro médicos endoscopistas pediátricos, com experiência mínima de 5 anos, e conhecimento prévio relacionado aos achados endoscópicos sugestivos de EoE, de acordo com a escala de referência endoscópica para EoE – *EREFS*. Foram coletados dois fragmentos do esôfago médio / proximal e dois fragmentos do esôfago distal para análise histológica. Um único patologista analisou e/ou revisou todas as lâminas e descreveu achados histológicos e número de eosinófilos/CGA (aumento de 400X) em todos os pacientes incluídos no estudo.

Foram incluídos todos os procedimentos endoscópicos em que houve biópsia esofágica, independentemente do motivo pelo qual a biópsia foi realizada, no período de 1º de janeiro de 2016 a 28 de fevereiro de 2019. Apenas a primeira endoscopia de cada paciente foi analisada e incluída no estudo.

Foram excluídos pacientes que utilizaram inibidor de bomba de prótons (IBP) até 12 meses antes da endoscopia avaliada nesse estudo, pacientes com diagnóstico prévio de esofagite eosinofílica, complicações decorrentes de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) (como esôfago de Barrett e estenose péptica), submetidos a cirurgia esofágica (por exemplo correção de atresia de esôfago, gastropexia, duplicação esofágica e cirurgia antirrefluxo), com história de ingestão de substâncias

cáusticas ou comorbidades que podem levar a eosinofilia esofágica (como doenças infecciosas, doença celíaca, doença inflamatória intestinal, colagenoses, acalasia, gastroenterite eosinofílica e síndrome hipereosinofílica) e pacientes com dados incompletos nos prontuários.

### 3.2 População em estudo

No período determinado, foram identificadas 2.960 EDA em que se realizou biópsia esofágica. Foram excluídos 924 procedimentos: 730 para controle de tratamento de EoE ou DRGE, 34 de pacientes que utilizaram IBP até 12 meses antes do exame, 60 por cirurgia para correção esofágica, 46 para avaliar complicações relacionadas à DRGE, incluindo cirurgia antirrefluxo, 7 para avaliar complicações decorrentes da ingestão de substâncias cáusticas, 28 em pacientes com comorbidades que cursam com eosinofilia e 19 por dados incompletos no prontuário, restando 2036 pacientes. Os procedimentos excluídos do estudo estão descritos na TABELA 1:

TABELA 1: DESCRIÇÃO DOS PROCEDIMENTOS EXCLUÍDOS DO ESTUDO

PROCEDIMENTOS EXCLUÍDOS (n = 924)	
Endoscopia para controle de tratamento - EoE ou DRGE	730
Uso de IBP até 12 meses antes da endoscopia	34
Cirurgia no esôfago	60
Atresia de esôfago (n = 57) / Atresia de esôfago com gastropexia (n = 2) / Duplicação esofágica (n = 1)	
Complicações relacionadas à DRGE	8
Esôfago de Barrett (n = 3) / estenose péptica (n = 5)	
Cirurgia antirrefluxo	38
Cirurgia de Nissen (funduplicatura) (n = 36) / cirurgia de Bianchi (n = 2)	
Estenose por ingestão de substância cáustica	7
Comorbidades que cursam com eosinofilia esofágica	26
Acalasia (n = 3) / doença colagenosa (n = 2) / doença de Crohn e colite não classificada (n = 18) / doença celíaca (n = 3)	
Infecção esofágica	2
Citomegalovírus (n = 1) / candidíase (n = 1)	
Falta de dados no prontuário (endoscopia ou análise histológica)	19

FONTE: Autor (2020).

Entre os 2.036 pacientes incluídos no estudo, 154 apresentaram infiltrado eosinofílico em qualquer um dos segmentos do esôfago, sendo esse o grupo de doentes com EoE e o restante o grupo controle (n=1882).

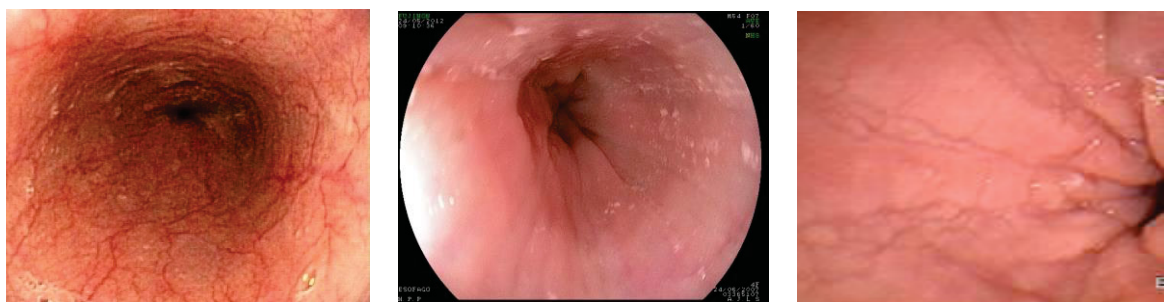
### 3.3 Avaliação endoscópica e histológica

Para a realização deste estudo, os laudos das endoscopias foram revisados e digitados em planilha Excel. Os exames foram descritos logo após a execução do procedimento de acordo com a escala de referência endoscópica para EoE (HIRANO, 2013), que permite gerar um escore numérico através de um sistema de classificação e graduação, conforme descrito na tabela 2, figuras 1 a 7, e anexo A. Para o cálculo do escore EREFS foram utilizadas apenas as características maiores para pontuação (0 a 8). A ferramenta para coleta de dados utilizada nesse trabalho, baseada na classificação dos achados endoscópicos da EoE de Hirano (2013), está disponível em anexo B.

TABELA 2 (FIGURAS 1 A 7): SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO E GRADUAÇÃO MODIFICADO PARA A AVALIAÇÃO DOS ACHADOS ENDOSCÓPICOS NA EoE (FONTE: HIRANO, 2013).

#### **CARACTERÍSTICAS MAIORES (FIGURAS 1 – 5)**

**FIGURA 1:** Classificação e graduação de edema (ED) de mucosa esofágica em pacientes com EoE



GRAU 0

GRAU 1

#### LEGENDA:

Grau 0: ausente (padrão vascular presente)

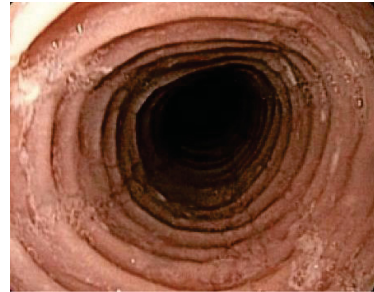
Grau 1: presente (padrão vascular diminuído ou ausente ou palidez da mucosa)



**FIGURA 2:** Classificação e graduação de anéis fixos (ou anéis concêntricos, ou traquealização) em esôfago de pacientes com EoE



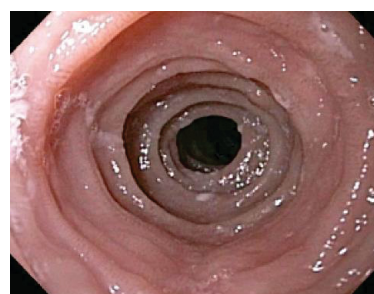
GRAU 0



GRAU 2



GRAU 1



GRAU 3

**LEGENDA:**

Grau 0: ausentes

Grau 1: leve (anéis circunferenciais sutis)

Grau 2: moderado (anéis que não impedem a passagem do aparelho endoscópico adulto (8-9,5 mm de diâmetro))

Grau 3: grave (anéis que impedem a passagem do aparelho endoscópico)

**FIGURA 3:** Classificação e graduação de exsudato esbranquiçado ou pontos brancos (EB) em mucosa esofágica de pacientes com EoE



GRAU 0



GRAU 1 (&lt; 10%)



GRAU 2 (&gt;10%)

**LEGENDA:**

Grau 0: ausentes

Grau 1: leve (lesões em &lt; 10% da área superficial esofágica)

Grau 2: grave (lesões em &gt; 10% da área superficial esofágica)

**FIGURA 4:** Classificação e graduação de linhas verticais (LV) em mucosa esofágica de pacientes com EoE

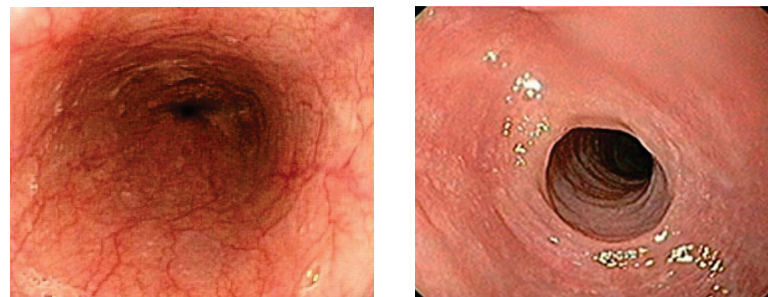
GRAU 0

GRAU 1

**LEGENDA:**

Grau 0: ausentes

Grau 1: presentes

**FIGURA 5:** Classificação da presença de estenose esofágica em pacientes com EoE

GRAU 0

GRAU 1

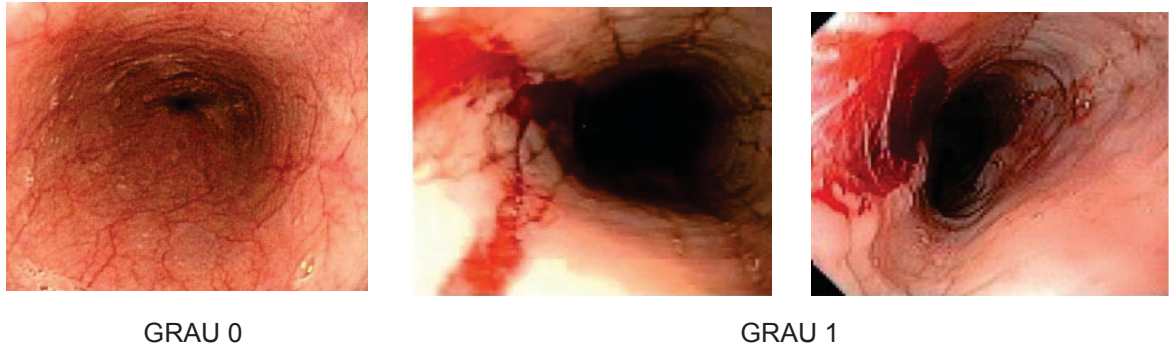
**LEGENDA:**

Grau 0: ausente

Grau 1: presente

**CARACTERÍSTICAS MENORES (FIGURAS 6-7)**

**FIGURA 6:** Classificação de fragilidade de mucosa esofágica (esôfago em papel crepom ou laceração à passagem do aparelho endoscópico, mas não após dilatação esofágica) em pacientes com EoE

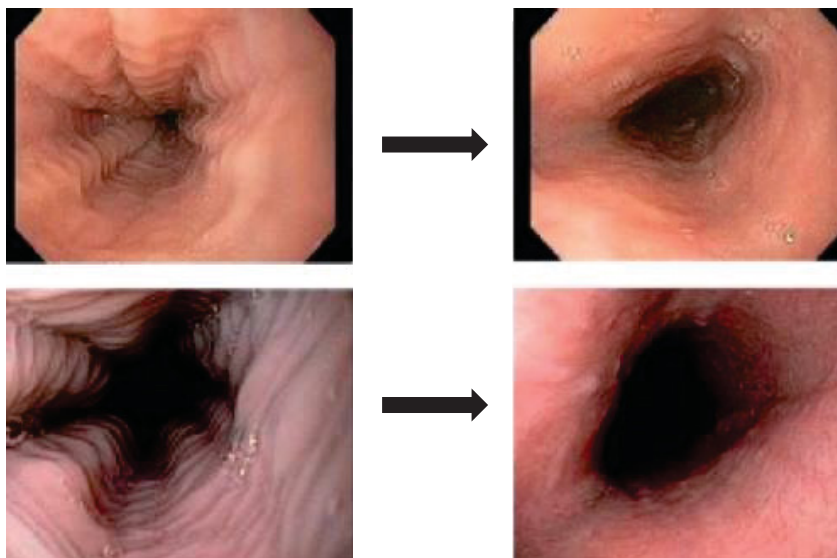


LEGENDA:

Grau 0: ausente

Grau 1: presente

**FIGURA 7:** Classificação de anéis transitórios (desaparecem à insuflação) em esôfago em pacientes com EoE



LEGENDA:

Grau 0: ausentes

Grau 1: presentes

A análise histológica e a contagem de eosinófilos por campo de grande aumento (magnificação de 400X) foram realizadas em biópsias obtidas de esôfago médio / proximal e distal, sendo considerada infiltrado eosinofílico a contagem de eosinófilos maior ou igual a 15 eosinófilos por campo de grande aumento ( $\geq 15$  eos/CGA) em qualquer dos fragmentos.

### 3.4 Análise estatística

As informações obtidas do banco de dados foram digitadas em planilha Microsoft Excel ® (Microsoft Corporation, Redmond, E.U.A) e importadas para o programa computacional IBM SPSS Statistics v.22.0. Armonk, NY: (IBM Corp®) para serem processadas.

As variáveis demográficas foram descritas por mediana, valor mínimo e valor máximo. Variáveis categóricas foram descritas por frequências e percentuais. Foi realizada análise comparativa entre os pacientes com e sem eosinofilia em relação ao sexo, idade, características endoscópicas sugestivas de EoE.

Foram avaliados a sensibilidade, a especificidade, os valores preditivo positivo e negativo e a acurácia das características endoscópicas sugestivas de EoE em pacientes com EoE e controles. Para a análise da comparação das variáveis categóricas utilizou-se os testes Exato de Fisher ou teste do Qui-quadrado. Para as variáveis quantitativas, inicialmente avaliou-se a condição de normalidade das variáveis por meio do teste de Kolmogorov-Smirnov, posteriormente foram utilizados os testes  $t$  de Student e ANOVA. A medida de associação estimada foi a *odds ratio* (OR) com intervalos de confiança (IC) de 95%. Valores de  $p < 0,05$  indicaram significância estatística.

## 4 RESULTADOS / ANÁLISE DE DADOS

### 4.1 RESULTADOS

Dois mil e trinta e seis pacientes foram avaliados nesse estudo, 1.010 do sexo feminino (49,6%) e 1.026 (50,4%) do sexo masculino. A idade variou entre 2,3 meses e 18 anos (mediana 97,4 meses).

Entre os 2.036 pacientes, não havia anormalidades endoscópicas de EoE em 1.788 (87,8%) e alguma característica de EoE, segundo o escore de referência endoscópico para EoE, em 248 (12,2%).

A mediana de idade dos pacientes com características endoscópicas de EoE (n=248), independentemente da presença de infiltrado eosinofílico, foi 103,7 meses (3,1 – 229,0 meses) e dos pacientes sem características endoscópicas de EoE (n = 1.788) foi 96,9 meses (2,3 – 223,6 meses). Não houve diferença significativa entre os grupos (p= 0,07).

Entre aqueles com endoscopia com achados de EoE, infiltrado eosinofílico estava presente em 80,5% dos pacientes e enquanto que 6,6% dos pacientes não tinham eosinofilia tecidual (p<0,01) (TABELA 3).

TABELA 3: ASSOCIAÇÃO ENTRE INFILTRADO EOSINOFÍLICO E ACHADOS ENDOSCÓPICOS DE EoE (n = 2.036)

	INFILTRADO EOSINOFÍLICO		p-valor
	AUSENTE (n= 1.882)	PRESENTE (n= 154)	
Com achados de EoE (n=248)	124 (6,6%)	124 (80,5%)	< 0,01
Sem achados de EoE (n=1.788)	1.758 (93,4%)	30 (19,5%)	

FONTE: Autor (2020).

NOTA: \*Teste exato de Fisher e \* p-valor.

Nesses pacientes com achados de EoE, edema, linhas verticais e exsudato esbranquiçado foram as características endoscópicas mais frequentes, os demais estão descritos na tabela 4 e apêndice 1. Em 67,3% (167/248) observou-se mais de um achado sugestivo de EoE.

TABELA 4: ACHADOS ENDOSCÓPICOS DE EoE (n = 248).

Características	Números (%)
Edema	236 (95,1%)
Linhas verticais	147 (59,3%)
Exsudato esbranquiçado em < de 10% da mucosa	63 (25,4%)
Exsudato esbranquiçado em > de 10% da mucosa	19 (7,6%)
Fragilidade	13 (5,2%)
Anéis ou traquealização	8 (3,2%)
Estenose	8 (3,2%)
> 1 achado endoscópico sugestivo de EoE	167 (67,3%)

FONTE: Autor (2020).

Entre aqueles com endoscopia anormal (n=248), 124 pacientes (50%) não apresentaram infiltrado eosinofílico, sendo edema a principal característica endoscópica deste grupo, presente em 122 dos 124 pacientes, seguido de linhas verticais em 45 pacientes e exsudato esbranquiçado em 22 pacientes. O edema foi a única característica encontrada em 68 pacientes desse grupo. Nos outros 124 pacientes (50%) que apresentaram infiltrado eosinofílico, havia principalmente edema em 114 e linhas verticais em 102 pacientes.

Dos 2.036 pacientes, 154 (7,6%) apresentaram infiltrado eosinofílico  $\geq 15$  eos/CGA à microscopia do material obtido em qualquer um dos segmentos do esôfago, são, portanto, o grupo de pacientes com EoE.

Nesse grupo, com infiltrado eosinofílico, 105/154 (68,2%) eram do sexo masculino e 49/154 (31,8%) do sexo feminino ( $p < 0,01$ ) (tabela 5), houve maior prevalência de pacientes entre 9 e 12 anos de idade (GRÁFICO 1) e a mediana de idade foi 98,8 meses (4,3 – 238,0 meses) e dos pacientes sem infiltrado eosinofílico (n = 1882) foi 97,4 meses (2,3 – 223,6 meses). Não houve diferença significativa entre esses grupos ( $p = 0,72$ ).

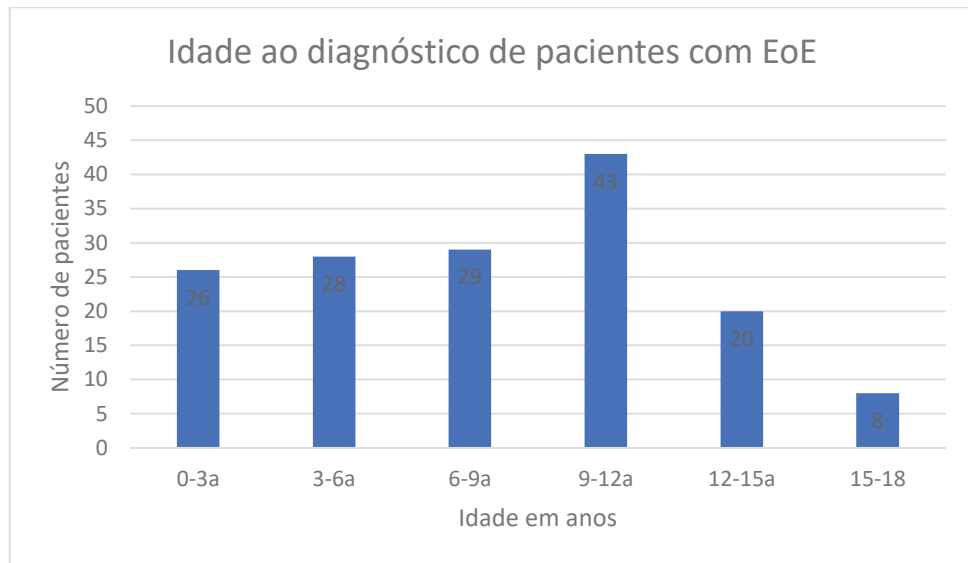
TABELA 5: ASSOCIAÇÃO ENTRE INFILTRADO EOSINOFÍLICO E SEXO (n = 2.036)

	INFILTRADO EOSINOFÍLICO		p valor
	AUSENTE (N = 1.882)	PRESENTE (N = 154)	
FEMININO (N = 1.010)	961	49	< 0,01
MASCULINO (N = 1.026)	921	105	

FONTE: Autor (2020).

NOTA: \* Teste Exato de Fisher; \* p- valor.

GRÁFICO 1: IDADE AO DIAGNÓSTICO DE PACIENTES COM EoE (N = 154).



FONTE: Autor (2020)

Entre os 154 pacientes com EoE, 30 (19,5%) não apresentavam características endoscópicas sugestivas de EoE, apresentavam apenas alterações histológicas.

A maioria dos pacientes com infiltrado eosinofílico (n=154) apresentou pontuação no escore EREFS para EoE entre 2 e 4, sendo 2 pontos em 52/154 (33,8%), 3 pontos em 35/154 (22,7%) e 4 pontos em 14/154 (9,1%) pacientes. A média do escore de referência nesse grupo foi 1,98 com DP 1,33 e no grupo sem infiltrado eosinofílico (n=1882) foi 0,10 com DP 0,42.

As características endoscópicas de EoE foram mais comuns no grupo com infiltrado eosinofílico. Apenas fragilidade da mucosa não apresentou diferença significativa ( $p=0,07$ ) entre os grupos. A presença de edema (74,0% vs. 6,5%,  $p<0,01$ ) e linhas verticais (66,2% vs. 2,4%  $p<0,01$ ) foram mais frequentes respectivamente em pacientes com infiltrado eosinofílico em comparação com os pacientes sem infiltrado (TABELA 6).

TABELA 6: ACHADOS ENDOSCÓPICOS DE EoE NOS PACIENTES COM E SEM INFILTRADO EOSINOFÍLICO (n = 2.036)

	INFILTRADO EOSINOFÍLICO		OR	IC 95%	p valor
	AUSENTE (n= 1.882)	PRESENTE (n= 154)			
Edema (n= 236)	122 (6,5%)	114 (74,0%)	41,1	27,4 - 61,6	< 0,01
Anéis (n= 8)	0 (0,0%)	8 (5,2%)	90,2	11,0 - 738,4	< 0,01
Exsudato branco < 10% (n= 63)	20 (1,1%)	43 (27,9%)	36,1	20,5 - 63,4	< 0,01
Exsudato branco > 10% (n= 19)	2 (0,1%)	17 (11,0%)	116,6	26,7 - 510,0	< 0,01
Linhas verticais (n= 147)	45 (2,4%)	102 (66,2%)	80,1	51,2 - 125,1	< 0,01
Estenose (n= 8)	4 (0,2%)	4 (2,6%)	12,5	3,1 - 50,5	0,02
Fragilidade (n= 13)	10 (0,5%)	3 (1,9%)	3,7	1,0 - 13,6	0,07

FONTE: Autor (2020).

NOTA: \*Teste Exato de Fisher - \* p-valor; \*OR: *odds ratio* – IC: Intervalo de Confiança.

As associações das características sugestivas de EoE foram mais prevalentes em pacientes com infiltrado eosinofílico em comparação com os pacientes sem infiltrado eosinofílico ( $p < 0,01$ ). A associação mais frequente foi edema e linhas verticais, que ocorreu em 29,2% dos pacientes que apresentaram infiltrado eosinofílico. Todos os pacientes com traquealização apresentaram associação com outros achados de EoE e contagem de eosinófilos  $\geq 15$  eosinófilos/CGA (TABELA 7).

TABELA 7: ASSOCIAÇÃO DOS ACHADOS ENDOSCÓPICOS DE EoE DOS PACIENTES COM E SEM INFILTRADO EOSINOFÍLICO (n = 2.036)

	INFILTRADO EOSINOFÍLICO		OR	IC 95%	p-valor
	AUSENTE (n= 1.882)	PRESENTE (n= 154)			
ED + LV + EB < 10 (n= 39)	9 (0,5%)	30 (19,5%)	50,3	23,4 - 108,4	< 0,01
ED + LV + EB > 10 (n= 14)	2 (0,1%)	12 (7,8%)	79,4	17,6 - 358,4	< 0,01
ED + LV (n= 76)	31 (1,6%)	45 (29,2%)	24,6	15,0 - 40,5	< 0,01
ED + EB (n= 13)	9 (0,5%)	4 (2,6%)	5,5	1,7 - 18,2	< 0,01
ANÉIS E OUTROS (n= 8)	0 (0,0%)	8 (5,2%)	90,2	11,0 - 738,4	< 0,01
ED + LV + ESTENOSE (n= 7)	4 (0,2%)	3 (1,9%)	9,3	2,1 - 42,0	< 0,01
EDA sem achados de EoE (n=1788)	1.758 (93,4%)	30 (19,5%)	58,6	37,8 - 90,8	< 0,01

FONTE: Autor (2020). \* ED: edema; LV: linhas verticais; EB: exsudato esbranquiçado; \*Teste Exato de Fisher; \* p-valor; \*OR: *odds ratio* – IC: intervalo de confiança.

NOTA: Nessa tabela, foram excluídos pacientes que tinham achados endoscópicos isolados.



As associações de edema, linhas verticais e exsudato esbranquiçado com menos ou mais de 10% de acometimento da mucosa em pacientes com infiltrado eosinofílico em comparação com o grupo sem infiltrado eosinofílico foram significativas (19,5% vs. 0,5% respectivamente,  $p < 0,01$ ; OR = 50,3; IC = 23,4 - 108,4) e (7,8% vs. 0,1% respectivamente,  $p < 0,01$ ; OR = 79,4; IC = 17,6 - 358,4).

Em 1.788/2.036 pacientes não foram identificadas alterações endoscópicas características de EoE. Neste grupo, 874 pacientes apresentavam achados compatíveis com outros diagnósticos, como esofagite erosiva, hérnia de hiato, gastrite, duodenite ou úlcera. Em 914 a EDA não revelou nenhuma alteração, mas em 319 pacientes foi identificada esofagite histológica sem eosinófilos, em 30 pacientes esofagite histológica com eosinófilos e nos demais a biópsia de esôfago foi normal.

Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia das características endoscópicas para eosinofilia esofágica estão descritos na TABELA 8.

TABELA 8: SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE, VPP, VPN E ACURÁCIA DOS ACHADOS ENDOSCÓPICOS SUGESTIVOS DE EoE (n = 2.036).

	Sensibilidade	Especificidade	VPP	VPN	Acurácia
Edema	74,0	93,5	48,3	97,8	92,0
Anel ou traquealização	5,2	100,0	100,0	92,8	92,8
Exsudato esbranquiçado	38,9	98,8	73,2	95,2	94,3
Linhas verticais	66,2	97,6	69,4	97,2	95,2
Estenose	2,6	99,8	50,0	92,6	92,4
Fragilidade	1,9	99,5	23,1	92,5	92,1

FONTE: Autor (2020).

NOTA: \* Em porcentagem; \* VPP: valor preditivo positivo; \* VPN: valor preditivo negativo.

Os achados endoscópicos mostraram altos valores para especificidade e VPN para detecção de eosinófilos no esôfago. Edema teve especificidade de 93,5%, anéis de 100% e os demais achados entre 97,6 e 99,8% para detecção de eosinófilos no esôfago. Edema e linhas verticais tiveram sensibilidade mais elevada, 74,0% e 66,2% respectivamente. A presença de mais de um achado endoscópico apresentou sensibilidade de 80,5%, especificidade de 93,4%, VPP de 50,0%, VPN de 98,3%, acurácia 92,4%.

A média do número de eosinófilos entre os pacientes sem alterações endoscópicas de EoE foi 0,7 eos/CGA, no entanto, um paciente apresentou 60

eos/CGA, um paciente 50 eos/CGA, 19 pacientes entre 20 e 30 eos/CGA, 20 pacientes entre 10 e 20 eos/CGA. As associações das características sugestivas de EoE foram preditivas de eosinofilia esofágica ( $p < 0,01$ ) e em geral apresentaram contagem de eosinófilos  $\geq 15$  eos/CGA. Entre os pacientes com edema, linhas verticais e exsudatos brancos com menos ou mais de 10% de acometimento da mucosa, a média do número de eosinófilos foi  $30,1 \pm 19,0$  e  $30,8 \pm 16,7$  eos/CGA respectivamente ( $p < 0,01$ ). Os pacientes com anéis esofágicos (ou traquealização) associados ou não a outros achados, apresentaram infiltrado eosinofílico (média de  $42,8 \pm 14,4$  eos/CGA) (TABELA 9).

TABELA 9: ACHADOS ENDOSCÓPICOS EM RELAÇÃO À MÉDIA DO NÚMERO DE EOSINÓFILOS (n = 2.036).

Achados de EoE	Contagem de Eosinófilos	Diferença Média	p-valor
EDA normal	$0,7 \pm 3,6$		$< 0,01$
ED + LV + EB < 10	$30,1 \pm 19,0$	-29,4	$< 0,01$
ED + LV + EB > 10	$30,8 \pm 16,7$	-30,1	$< 0,01$
ED + LV	$21,5 \pm 17,8$	-20,8	$< 0,01$
ED + EB	$12,9 \pm 16,9$	-12,2	$< 0,01$
ANÉIS E OUTROS	$42,8 \pm 14,4$	-42,2	$< 0,01$
ED + LV + ESTENOSE	$15,8 \pm 20,8$	-15,1	$< 0,01$

FONTE: Autor (2020).

NOTA: \*Anova e Teste Post-Hoc Tukey.

## 4.2 ANÁLISE DOS DADOS

A EoE tem características endoscópicas amplamente sugestivas que, no entanto, ainda não fazem parte dos critérios diagnósticos da doença (LUCENDO 2017; DELLON, 2018; HIREMATH, 2020). Este estudo avaliou a previsibilidade dos achados endoscópicos, conforme o escore de referência endoscópica - EREFS, no diagnóstico de EoE em crianças.

Na infância a EoE apresenta maior prevalência ao redor de 10 anos e predominância no sexo masculino em proporção de 3:1 (LUCENDO, 2017; WECHSLER, 2018). Esse trabalho identificou maior acometimento na população masculina, em torno de 2:1, e pico de prevalência entre 9 e 12 anos para o diagnóstico.

Nesse trabalho, houve tendência das características endoscópicas de EoE surgirem com a idade ( $p=0,07$ ), enquanto a presença de eosinófilos não teria relação com a idade ( $p=0,72$ ). O infiltrado eosinofílico pode estar relacionado à presença de fatores genéticos e à exposição a alérgenos alimentares e ambientais enquanto as características endoscópicas se estabelecem com a progressão da doença.

A inflamação da mucosa esofágica, decorrente da infiltração e ativação de eosinófilos, antecede a lesão às células epiteliais e o aumento da permeabilidade esofágica (HORI, 2014; KINOSHITA, 2016). A consequência do processo inflamatório é o remodelamento esofágico pela reorganização estrutural do esôfago e fibrose (CHEN, 2016). Com a progressão da doença, o órgão torna-se rígido, menos complacente e com a possibilidade de formação de estenoses (KINOSHITA, 2019). A doença tende a evoluir de fenótipo inflamatório, mais frequente na infância, para fenótipo fibroestenotante, mais frequente em adultos (DELLON, 2014; CHEN, 2016, HIREMATH, 2020).

Meta-análise de 100 estudos clínicos de EoE demonstrou edema e exsudatos brancos significativamente mais frequentes em crianças enquanto anéis concêntricos e estenose são mais comuns em adultos (KIM, 2012). O presente estudo confirmou que na infância os achados endoscópicos do tipo inflamatório são predominantes e tendem a preceder os achados do tipo fibrótico comum em adultos, entre os pacientes com infiltrado eosinofílico 74% apresentaram edema, 66,2% linhas verticais e 38,9% exsudato esbranquiçado, enquanto anéis e estenose estiveram presentes em 5,2% e 2,6% dos pacientes respectivamente. As características edema, exsudatos brancos e linhas verticais foram altamente preditivas para a presença de infiltrado eosinofílico, coincidindo com estudo que avaliou a utilidade do escore de referência endoscópica em crianças maiores e menores de 10 anos, no qual essas características foram encontradas nos dois grupos, mas foram mais frequentes no grupo mais velho, inclusive traquealização que esteve presente em 13% das crianças maiores de 10 anos e apenas em 5% das menores 10 anos (AHUJA, 2020).

Fragilidade da mucosa está entre as características menores na classificação EREFS, embora apresente boa concordância interobservador, não é específica para o diagnóstico da EoE (HIRANO, 2013; DELLON, 2016). Nesse estudo, entre as características sugestivas de EoE, apenas o achado de fragilidade da mucosa não foi significativo ( $p=0,07$ ) entre os grupos. Provavelmente por esse achado estar relacionado a outras condições, como por exemplo, esofagite erosiva por refluxo

gastroesofágico, particularmente nos casos em que as erosões são confluentes e acometem pelo menos 75% da circunferência do órgão.

As alterações endoscópicas podem aparecer isoladamente ou em associação (HIRANO, 2013, LUCENDO, 2017; DELON, 2018). Estudos prévios revelaram que entre 10 e 33% de pacientes com EoE não apresentam evidências endoscópicas da doença (KIM, 2012; BOLTON, KAGALWALLA e WECHSLER 2018). No presente estudo, 80,5% dos pacientes com EoE apresentaram ao menos uma anormalidade endoscópica sugestiva da doença e 19,5% não tinham alterações, sugerindo que as biópsias de esôfago devem ser obtidas sempre que houver suspeita clínica de EoE, independentemente das características endoscópicas.

Embora nenhum dos sinais endoscópicos seja patognomônico de EoE, a presença de mais de um destes achados é fortemente sugestiva de infiltrado eosinofílico (HIRANO, 2013; LUCENDO, 2017; DELON, 2018). Após a validação da escala de Hirano et al em 2013, houve melhora considerável do grau de concordância intra e interobservadores na avaliação endoscópica dos achados de EoE, estudos demonstraram que esse sistema de classificação é adequado para o diagnóstico de EoE e para a avaliação de resposta ao tratamento (DELLON, 2016; HIREMATH, 2020; WECHSLER, 2018).

Estudo prospectivo pediátrico que avaliou aplicabilidade do escore de referência endoscópica para EoE demonstrou que os achados endoscópicos foram significativamente diferentes entre pacientes com EoE e grupo controle e o escore EREFS foi altamente preditivo para o diagnóstico de EoE e altamente responsivo na avaliação do controle de tratamento da doença (WECHSLER, 2018).

Nesse estudo, 65,6% dos pacientes com EoE apresentaram escore de referência endoscópica entre 2 e 4, a média do escore EREFS foi maior entre estes pacientes do que entre aqueles sem infiltrado eosinofílico ( $1,98 \pm 1,17$  vs.  $0,10 \pm 0,42$ ;  $p < 0,01$ ). Coorte em crianças, publicada recentemente, também demonstrou diferença na média do escore EREFS entre os grupos com EoE ativa e inativa ( $1,59 \pm 1,37$  e  $0,36 \pm 0,75$ ;  $p < 0,001$ ) (HIREMATH, 2020).

A associação de edema e linhas verticais foi a mais frequente, observou-se maior prevalência dessa associação entre os pacientes com infiltrado eosinofílico em comparação com os pacientes sem infiltrado eosinofílico (29,2% vs. 1,6% respectivamente,  $p < 0,01$ ; OR = 24,6; IC = 15,0 - 40,5).

A presença de mais de um achado endoscópico apresentou alta sensibilidade, especificidade, VPN e acurácia. A identificação de dois ou mais achados sugestivos de EoE apresenta melhor sensibilidade e especificidade, sugerindo que exames cuidadosamente realizados por endoscopistas familiarizados com as características da enfermidade podem indicar a presença de infiltrado eosinofílico às biópsias de esôfago (DELLON, 2016). A avaliação individual dos achados endoscópicos apresentou altos índices de especificidade e VPN para detecção de eosinófilos no esôfago e edema e linhas verticais apresentaram sensibilidade mais elevada.

Estudos que demonstraram melhor sensibilidade dos achados endoscópicos, selecionaram pacientes após uso de IBP, conforme critério anterior para diagnóstico de EoE, no qual pacientes que não respondiam histologicamente aos IBP eram considerados doentes (LIACOURAS, 2011, WECHSLER, 2018, DELLON, 2018). Visto que os objetivos do tratamento são melhora clínica, endoscópica e histológica, a fim de impedir a progressão da doença, através do remodelamento esofágico, é necessário considerar o papel dos IBP na evolução da doença. Com base nas últimas diretrizes, a resposta ao IBP deixa de ser um critério de exclusão para o diagnóstico e passa a ser a primeira opção de tratamento para EoE em crianças e adultos (LUCENDO, 2017; DELLON, 2018, KIM, 2018). Os IBP têm ação anti-inflamatória e não apenas antissecretora (DELLON, 2013; MOLINA-INFANTE J, 2011; MOLINA-INFANTE J, 2017, FERREIRA, 2019) e, portanto, provavelmente, influenciem no aparecimento de características endoscópicas sugestivas de EoE. Os achados endoscópicos poderiam contribuir de forma mais eficaz na avaliação da resposta ao tratamento do que na confirmação diagnóstica, que ainda depende da contagem de eosinófilos verificada nas biópsias do esôfago. Nesse trabalho, os achados endoscópicos foram avaliados em pacientes sem qualquer tratamento prévio, inclusive IBP.

Nesse estudo, em 124 pacientes observou-se EDA com características sugestivas de EoE cujas biópsias não revelaram eosinofilia esofágica. Na maioria desses pacientes (122/124) a alteração endoscópica identificada foi edema de mucosa. Nesse grupo, procedeu-se a revisão das lâminas para confirmação da ausência de eosinófilos no material examinado. Entende-se que a eosinofilia possa ser focal e a coleta de biópsias pode ter sido feita em um local com menor densidade de eosinófilos, mesmo tendo-se em mente que são obtidos fragmentos dos terços médio e distal. O número de eosinófilos na biópsia pode variar amplamente entre as

amostras de biópsia esofágica coletadas do mesmo paciente durante o mesmo procedimento, reforçando a possibilidade de infiltrado eosinofílico focal (KATZKA, 2020).

No total de pacientes, em 1788 não foram identificadas características endoscópicas de EoE, mas foram encontrados outros diagnósticos, como por exemplo esofagite erosiva. O aspecto macroscópico era normal em 914 pacientes, no entanto, 38,2% desses pacientes apresentavam microscopia esofágica alterada, incluindo esofagite histológica com eosinófilos. As indicações para EDA em crianças são diversas, como disfunção esofágica (engasgo, impactação, disfagia), sintomas de refluxo, dor abdominal ou retroesternal, vômito, avaliação pré-gastrostomia, baixo ganho de peso, recusa alimentar, entre outras, e a realização de biópsia é comum na criança conforme a apresentação clínica, mesmo que a aparência endoscópica seja normal. Nesse estudo, os procedimentos endoscópicos foram analisados de forma consecutiva, para minimizar o potencial viés de seleção. Não foram coletados dados clínicos pois não era o escopo do trabalho.

Entre as limitações do estudo, destaca-se a mudança nos critérios diagnósticos de EoE durante a sua execução. Estudos prévios compararam pacientes com diagnóstico de EoE, que atualmente subdividem-se entre respondedores e não respondedores aos IBP, por isso apresentaram melhor sensibilidade. Além disso, por tratar-se de um estudo pediátrico, as características endoscópicas do tipo fibroestenose foram pouco frequentes, portanto, não é possível extrapolar os resultados desse trabalho para a população geral. Os exames foram realizados por quatro endoscopistas com conhecimento prévio relacionado aos achados endoscópicos sugestivos de EoE, pode ter acontecido discordância na avaliação de algum dos achados endoscópicos entre os médicos, mesmo considerando a descrição dos laudos de acordo com o sistema de classificação e graduação para avaliação endoscópica das características esofágicas de EoE, proposto por Hirano et al, desde 2013, conforme recomendado nas diretrizes internacionais para EoE (HIRANO, 2013; DELLON 2013).

Nesse estudo, há um número expressivo de pacientes pediátricos criteriosamente selecionados. Foram excluídos pacientes com possibilidade de apresentar eosinofilia esofágica por outras causas e pacientes que receberam qualquer tratamento para essa doença, principalmente IBP, que atualmente é considerado uma opção terapêutica e pode interferir nas características endoscópicas

e histológicas da enfermidade. Os pacientes foram avaliados conforme o critério mais atual para diagnóstico de EoE, de acordo com as últimas diretrizes de 2017 e 2018. Identificou-se um número expressivo de pacientes com EoE (n=154) em um único centro, incluindo 30 pacientes com infiltrado eosinofílico, sem características endoscópicas da doença.

Os exames endoscópicos foram realizados por endoscopistas pediátricos familiarizados com a classificação EREFS e a análise histológica foi efetuada por uma única patologista com experiência no diagnóstico dessa doença. Os resultados desse estudo foram consistentes com outros autores e o escore de referência endoscópico para EoE mostrou-se uma ferramenta adequada para classificar os achados endoscópicos característicos da doença em pacientes pediátricos.

## 5 CONCLUSÕES

Houve boa correlação entre os achados endoscópicos sugestivos de EoE e a presença de infiltrado eosinofílico quando avaliados isoladamente ou em associação. A combinação de edema e linhas verticais foi a mais frequente.

As características com componente inflamatório de edema, exsudatos brancos e linhas verticais foram preditivas de eosinofilia esofágica. Os achados endoscópicos apresentaram boa especificidade e VPN para detecção de eosinófilos no esôfago. A presença de mais de um achado endoscópico apresentou alta sensibilidade, especificidade, VPN e acurácia. O escore EREFS para EoE foi adequado para classificar os achados endoscópicos sugestivos da doença em pacientes pediátricos.

O reconhecimento dessas características endoscópicas pode contribuir para o diagnóstico da doença, pois reforça a necessidade de biópsias esofágicas para contagem de eosinófilos, que devem ser obtidas em todos os pacientes com sintomas de disfunção esofágica mesmo quando a aparência endoscópica do esôfago é normal.



## REFERÊNCIAS

AHUJA, N.; WEEDON, J.; SCHWARZ, S. M.; SKLAR, R.; RABINOWITZ, S.S. Applying the Eosinophilic Esophagitis Reference Scores to Different Aged Children. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**: v. 5, n. 14, 2020. Disponível em: doi: 10.1097/MPG.0000000000002788

AL-SUBU, A.; BEVINS, L.; YULIA, D.; ELITSUR, Y. The Accuracy of Endoscopic Features in Eosinophilic Esophagitis. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 46, n. 10, p. e83–e86, 2012.

BARBOSA, J. P. C.; TAVARES, P. R. V.; AGUIAR, P. M. F.; et al. Association between endoscopic findings and histopathological confirmation in patients with suspicion of eosinophilic esophagitis. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 56, n. 2, p. 151–154, 2019.

BOLTON, S. M.; KAGALWALLA, A. F.; WECHSLER, J. B. Eosinophilic Esophagitis in Children: Endoscopic Findings at Diagnosis and Post-intervention. **Current Gastroenterology Reports**, v. 20, n. 1, p. 1–13, 2018.

BARROS, C. P.; FERREIRA C. T.; VIEIRA M. C. Guia Pratico de Atualização em Esofagite\_Eosinofilica. **Sociedade Brasileira de Pediatria**, v. 3, n. 1c, p. 5–10, 2018. Disponível em: <[https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/20035g-GPA\\_-\\_Esofagite\\_Eosinofilica\\_final-marco.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/20035g-GPA_-_Esofagite_Eosinofilica_final-marco.pdf)>.

CHEHADE, M.; JONES, S. M.; PESEK, R. D.; et al. Phenotypic Characterization of Eosinophilic Esophagitis in a Large Multicenter Patient Population from the Consortium for Food Allergy Research. **Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v. 6, n. 5, p. 1534-1544. e5, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.05.038>>.

CHEN, J. W.; PANDOLFINO, J. E.; LIN, Z.; et al. Severity of endoscopically identified esophageal rings correlates with reduced esophageal distensibility in eosinophilic

esophagitis. **Endoscopy**, v. 48, n. 9, p. 794–801, 2016.

COLLINS, M. H.; MARTIN, L. J.; ALEXANDER, E. S.; et al. Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. **Diseases of the Esophagus**, v. 30, n. 3, p. 1–8, 2017.

DELLON, E. S.; COTTON, C. C.; GEBHART, J. H.; et al. Accuracy of the Eosinophilic Esophagitis Endoscopic Reference Score in Diagnosis and Determining Response to Treatment. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 14, n. 1, p. 31–39, 2016. Elsevier, Inc. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2015.08.040>>. .

DELLON, E. S.; GONSALVES, N.; HIRANO, I.; et al. ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). **American Journal of Gastroenterology**, v. 108, n. 5, p. 679-92, 2013

DELLON, E. S.; HIRANO, I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. **Gastroenterology**, v. 154, n. 2, p. 319- 332.e3, 2018.

DELLON, E. S.; KIM, H. P.; SPERRY, S. L. W.; et al. A phenotypic analysis shows that eosinophilic esophagitis is a progressive fibrostenotic disease. **Gastrointestinal Endoscopy**, v. 79, n. 4, p. 577-85.e4, 2014.

DELLON, E. S.; LIACOURAS, C. A.; MOLINA-INFANTE, J.; et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. **Gastroenterology**, v. 155, n. 4, p. 1022- 1033.e10, 2018.

DELLON, E. S.; RUSIN, S.; GEBHART, J. H.; et al. A Clinical Prediction Tool Identifies Cases of Eosinophilic Esophagitis Without Endoscopic Biopsy: A Prospective Study. **American Journal of Gastroenterology**, v. 110, n. 9, p.1347-54, 2015.

FERREIRA, C. T.; VIEIRA, M. C.; VIEIRA, S. M. G.; et al. Eosinophilic esophagitis in 29 pediatric patients. *Arquivos de gastroenterologia*, v. 45, n. 2, p. 141–6, 2008.

Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18622469>>.

FERREIRA, C.T.; VIEIRA, M. C.; FURUTA, G. T.; et al. Eosinophilic esophagitis - - Where are we today ? . **Jornal de Pediatria (Versão em Português)**, v. 95, n. 3, p. 275–281, 2019. Sociedade Brasileira de Pediatria. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.jpdp.2018.06.021>>.

FURUTA, G. T.; LIACOURAS, C. A.; COLLINS, M. H.; et al. Eosinophilic Esophagitis in Children and Adults: A Systematic Review and Consensus Recommendations for Diagnosis and Treatment. Sponsored by the American Gastroenterological Association (AGA) Institute and North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. **Gastroenterology**, v. 133, n. 4, p. 1342–1363, 2007.

GÓMEZ-ALDANA, A.; JARAMILLO-SANTOS, M.; DELGADO, A.; JARAMILLO, C.; LÚQUEZ-MINDIOLA, A. Eosinophilic esophagitis: Current concepts in diagnosis and treatment. **World Journal of Gastroenterology**, v. 25, n. 32, p. 4598–4613, 2019.

GÓMEZ-TORRIJOS, E; GARCÍA-RODRÍGUEZ, R; CASTRO-JIMÉNEZ, A; et al. The efficacy of step-down therapy in adult patients with proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 43, n. 4, p. 534-540, 2016. Disponível em: <<https://doi:10.1111/apt.13496>>.

GONSALVES, N. Clinical presentation and approach to dietary management of eosinophilic esophagitis. **Gastroenterology and Hepatology**, v. 14, n. 12, p. 706–712, 2018. Disponível em: <<http://openurl.ebscohost.com/linksvc/linking.aspx?genre=article&issn=15547914&volume=14&issue=12&spage=706%0Ahttps://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6383156/>>.

GREUTER, T.; ALEXANDER, J. A.; STRAUMANN, A.; KATZKA, D. A. Diagnostic and Therapeutic Long-term Management of Eosinophilic Esophagitis—Current Concepts and Perspectives for Steroid Use. **Clinical and Translational Gastroenterology**, v. 9, n. 12, 2018. Springer US. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41424-018-0074-8>>.

GUTIÉRREZ-JUNQUERA, C.; FERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ, S.; CILLERUELO, M.L.; et al. Long-term Treatment with Proton Pump Inhibitors Is Effective in Children with Eosinophilic Esophagitis. **J Pediatr Gastroenterol Nutr.** v. 67, n. 2, p. 210-216, 2018. Disponível em: <https://doi:10.1097/MPG.0000000000001952>.

HIRANO, I; CHAN, E.S.; RANK, M.A. et al. AGA institute and the joint task force on allergy-immunology practice parameters clinical guidelines for the management of eosinophilic esophagitis. **Ann Allergy Asthma Immunol**, v. 124, n. 5, p. 416-423, 2020. Disponível em <<https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.03.020>>.

HIRANO, I.; MOY, N.; HECKMAN, M. G.; et al. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: Validation of a novel classification and grading system. **Gut**, v. 62, n. 4, p. 489–495, 2013.

HIREMATH, G.; Correa, H., Acra, S.; Dellon, E.S. Correlation of endoscopic signs and mucosal alterations in children with eosinophilic esophagitis. **Gastrointestinal Endoscopic**, v. 91, n 4, p. 785-794, 2020.

HORI, K.; WATARI, J.; FUKUI, H.; et al. Do endoscopic features suggesting eosinophilic esophagitis represent histological eosinophilia? **Digestive Endoscopy**, v. 26, n. 2, p. 156–163, 2014.

KAGALWALLA, A. F.; WECHSLER, J. B.; AMSDEN, K.; et al. Efficacy of a 4-Food Elimination Diet for Children With Eosinophilic Esophagitis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 15, n. 11, p. 1698-1707, 2017.

KATZKA, D.A. Eosinophilic esophagitis in children is about more than eosinophils. **Gastrointest Endosc**, v. 91, n. 4, p. 795–796, 2020.

KIA, L.; HIRANO, I. Advances in the endoscopic evaluation of eosinophilic esophagitis. **Current Opinion in Gastroenterology**, v. 32, n. 4, p. 325–331, 2016.

KIM, H. P.; DELLON, E. S. An evolving approach to the diagnosis of eosinophilic

esophagitis. **Gastroenterology and Hepatology**, v. 14, n. 6, p. 358–366, 2018.

KIM, H. P.; VANCE, R. B.; SHAHEEN, N. J.; DELLON, E. S. The Prevalence and Diagnostic Utility of Endoscopic Features of Eosinophilic Esophagitis: A Meta-analysis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 10, n. 9, p. 988-996, 2012.

KINOSHITA, Y.; ISHIMURA, N.; OSHIMA, N.; et al. Recent Progress in the Research of Eosinophilic Esophagitis and Gastroenteritis. **Digestion**, v. 93, n. 1, p. 7–12, 2016.

KINOSHITA, Y.; OOUCHI, S.; FUJISAWA, T. Eosinophilic gastrointestinal diseases – Pathogenesis, diagnosis, and treatment. **Allergology International**, v. 68, n. 4, p. 420-429, 2019.

KO, E.; CHEHADE, M. Biological Therapies for Eosinophilic Esophagitis: Where Do We Stand? **Clinical Reviews in Allergy and Immunology**, v. 55, n. 2, p. 205–216, 2018.

LIACOURAS, C. A.; FURUTA, G. T.; HIRANO, I.; et al. Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 128, n. 1, p. 3-20.e6, 2011. Elsevier Ltd. Disponible em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.02.040>>.

LUCENDO, A.J.; ARIAS, Á.; MOLINA-INFANTE, J. Efficacy of Proton Pump Inhibitor Drugs for Inducing Clinical and Histologic Remission in Patients with Symptomatic Esophageal Eosinophilia: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 14, n. 1, p. 13-22.e1, 2016. Disponible em: <https://doi:10.1016/j.cgh.2015.07.041>.

LUCENDO, A. J.; MOLINA-INFANTE, J.; ARIAS, Á.; et al. 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, 2017.

MOLINA-INFANTE, J.; FERRANDO-LAMANA, L.; RIPOLL, C.; et al. Esophageal

Eosinophilic Infiltration Responds to Proton Pump Inhibition in Most Adults. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 9, n. 2, p. 110–117, 2011. Elsevier Inc. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2010.09.019>>.

MOLINA-INFANTE, J.; GONZALEZ-CORDERO, P. L.; LUCENDO, A. J. Proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia: Still a valid diagnosis? **Current Opinion in Gastroenterology**, v. 33, n. 4, p. 285-292, 2017.

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 oesophagitis in children and adults in population-based studies. **Aliment Pharmacol Ther.** v. 49, n. 9, p. 1116-1125, 2019. Disponível em: <http://doi:10.1111/apt.15231>>.

NHU, Q. M. ; MOAWAD, F. J. New developments in the diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. **Curr Treat Options Gastro**, v. 17, n. 1, p. 48-62, 2019.

NIELSEN, J.A.; LAGER, D.J.; LEWIN, M.; RENDON, G.; ROBERTS, C.A. The optimal number of biopsy fragments to establish a morphologic diagnosis of eosinophilic esophagitis. **Am J Gastroenterol.** v. 109, n. 4, p. 515-520, 2014. Disponível em: <<http://doi:10.1038/ajg.2013.463>>.

PHILPOTT, H.; NANDURKAR, S.; ROYCE, S. G.; THIEN, F.; GIBSON, P. R. Risk factors for eosinophilic esophagitis. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 44, n. 8, p. 1012-1019, 2014.

PRASAD, G. A.; TALLEY, N. J.; ROMERO, Y.; et al. Prevalence and predictive factors of eosinophilic esophagitis in patients presenting with dysphagia: A prospective study. **American Journal of Gastroenterology**, v. 102, n. 12, p. 2627-2632, 2007.

RANK, M.A; SHARAF, R.N.; FURUTA, G.T; et al. Technical review on the management of eosinophilic esophagitis: a report from the AGA institute and the joint task force on allergy-immunology practice parameters. **Ann Allergy Asthma**

**Immunol**, v. 124, p. 424-440, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.03.021>>.

RODRÍGUEZ-SÁNCHEZ, J.; BARRIO-ANDRÉS, J.; NANTES CASTILLEJO, O.; et al. The Endoscopic Reference Score shows modest accuracy to predict either clinical or histological activity in adult patients with eosinophilic oesophagitis. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 45, n. 2, p. 300–309, 2017.

SCHOEPFER, A. M.; HIRANO, I.; COSLOVSKY, M.; et al. Variation in Endoscopic Activity Assessment and Endoscopy Score Validation in Adults With Eosinophilic Esophagitis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 17, n. 8, p. 1477-1488.e10, 2019.

SCHOEPFER, A. M.; SAFRONEEVA, E.; BUSSMANN, C.; et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. **Gastroenterology**, v. 145, n. 6, p. 1230- 1236.e2, 2013. Elsevier, Inc. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.08.015>>.

TOMIZAWA, Y.; MELEK, J.; KOMAKI, Y.; KAVITT, R. T.; SAKURABA, A. Efficacy of Pharmacologic Therapy for Eosinophilic Esophagitis A Systematic Review and Network Meta-Analysis. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 52, n. 7, p. 596–606, 2018.

VAN RHIJN, B. D.; WARNERS, M. J.; CURVERS, W. L.; et al. Evaluating the Endoscopic Reference Score for eosinophilic esophagitis: Moderate to substantial intra- and interobserver reliability. **Endoscopy**, v. 46, n. 12, p. 1049-1055, 2014.

VEERAPPAN, G. R.; PERRY, J. L.; DUNCAN, T. J.; et al. Prevalence of Eosinophilic Esophagitis in an Adult Population Undergoing Upper Endoscopy: A Prospective Study. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 7, n. 4, p. 420- 426.e2, 2009. AGA Institute. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2008.10.009>>.

VIEIRA, G.G.; RIBEIRO, L.B.M.; TRUPPEL, S.K.; ROSÁRIO FILHO, N.A.; VIEIRA,

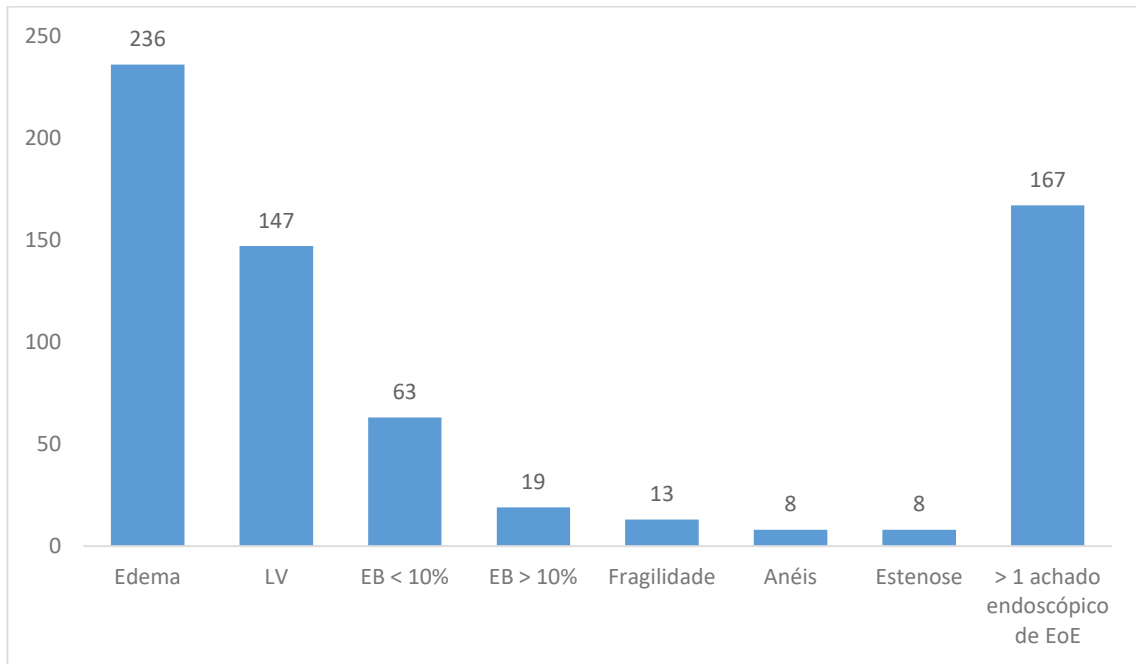
M.C. Endoscopic and histological characteristics in patients with eosinophilic esophagitis responsive and non-responsive to proton pump inhibitors. **Jornal de Pediatria (Rio de Janeiro)**. 2019. DOI: 10.1016/j.jpdp.2019.05.028.

WARNERS, M.J.; HINDRYCKX, P.; LEVESQUE, B.G.; PARKER, C.E.; SHACKELTON, L.M.; KHANNA, R; et al. Systematic Review: Disease Activity Indices in Eosinophilic Esophagitis. **Am J Gastroenterol**, v. 112, n. 11, p. 1658–69, 2017

WECHSLER, J. B.; BOLTON, S. M.; AMSDEN, K.; et al. Eosinophilic Esophagitis Reference Score Accurately Identifies Disease Activity and Treatment Effects in Children. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 16, n. 7, p. 1056–1063, 2018.

WECHSLER, J. B.; HIRANO, I. Biological therapies for eosinophilic gastrointestinal diseases. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 142, n. 1, p. 24- 31.e2, 2018. Elsevier Inc.



**APÊNDICE 1 – ACHADOS ENDOSCÓPICOS DE EoE (n = 248).**

FONTE: AUTOR (2020).

**ANEXO A – SISTEMA DE CLASSIFICAÇÃO E GRADUAÇÃO MODIFICADO PARA AVALIAÇÃO ENDOSCÓPICA DAS CARACTERÍSTICAS ESOFÁGICAS DE EOE, PROPOSTO POR HIRANO ET AL E RECOMENDADO NAS DIRETRIZES INTERNACIONAIS PARA EOE (HIRANO, 2013; DELLON 2013).**

<i>Major features</i>
<i>Edema (also referred to as decreased vascular markings, mucosal pallor)</i>
Grade 0: Absent. Distinct vascularity present
Grade 1: Loss of clarity or absence of vascular markings
<i>Fixed rings (also referred to as concentric rings, corrugated esophagus, corrugated rings, ringed esophagus, trachealization)</i>
Grade 0: None
Grade 1: Mild-subtle circumferential ridges
Grade 2: Moderate-distinct rings that do not impair passage of a standard diagnostic adult endoscope (outer diameter 8–9.5 mm)
Grade 3: Severe-distinct rings that do not permit passage of a diagnostic endoscope
<i>Exudates (also referred to as white spots, plaques)</i>
Grade 0: None
Grade 1: Mild-lesions involving less than 10% of the esophageal surface area
Grade 2: Severe-lesions involving greater than 10% of the esophageal surface area
<i>Furrows (also referred to as vertical lines, longitudinal furrows)</i>
Grade 0: Absent
Grade 1: Vertical lines present
<i>Stricture</i>
Grade 0: Absent
Grade 1: Present (specify estimated luminal diameter)
<i>Minor features</i>
<i>Crepe paper esophagus (mucosal fragility or laceration upon passage of diagnostic endoscope but not after esophageal dilation)</i>
Grade 0: Absent
Grade 1: Present
<i>Narrow-caliber esophagus (reduced luminal diameter of the majority of the tubular esophagus)</i>
Grade 0: Absent
Grade 1: Present

**ANEXO B – FERRAMENTA PARA COLETA DE DADOS UTILIZADA NESSE  
TRABALHO – BASEADA NA CLASSIFICAÇÃO DOS ACHADOS  
ENDOSCÓPICOS DA EoE DE HIRANO (2013)**

**HOSPITAL PEQUENO PRÍNCIPE**

**NOME:**

**IDADE:**

**DATA DE NASCIMENTO:**

<b>ACHADOS ENDOSCÓPICOS</b>	<b>DATA</b> _/_/___	<b>DATA</b> _/_/___	<b>DATA</b> _/_/___	<b>DATA</b> _/_/___
<b>EDEMA 0-1</b>				
<b>ANÉIS 0-3</b>				
<b>LV 0-1</b>				
<b>FRAGILIDADE 0-1</b>				
<b>ESTENOSE 0-1</b>				
<b>CALIBRE 0-1</b>				
<b>EB 0-2</b>				
<b>NÚMERO DE EOS BIÓPSIA ESÔFAGO MÉDIO BIÓPSIA ESÔFAGO DISTAL</b>				

FONTE: Adaptado de Hirano I, Moy N, Heckman MG, et al. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. Gut. 2013; 62(4):489-495.

LEGENDA: 0 = AUSENTE

1 = PRESENTE

NOTA: \* EB 1 = presença de EB em menos de 10 % da mucosa esofágica.

EB 2 = presença de EB em mais de 10 % da mucosa esofágica.