

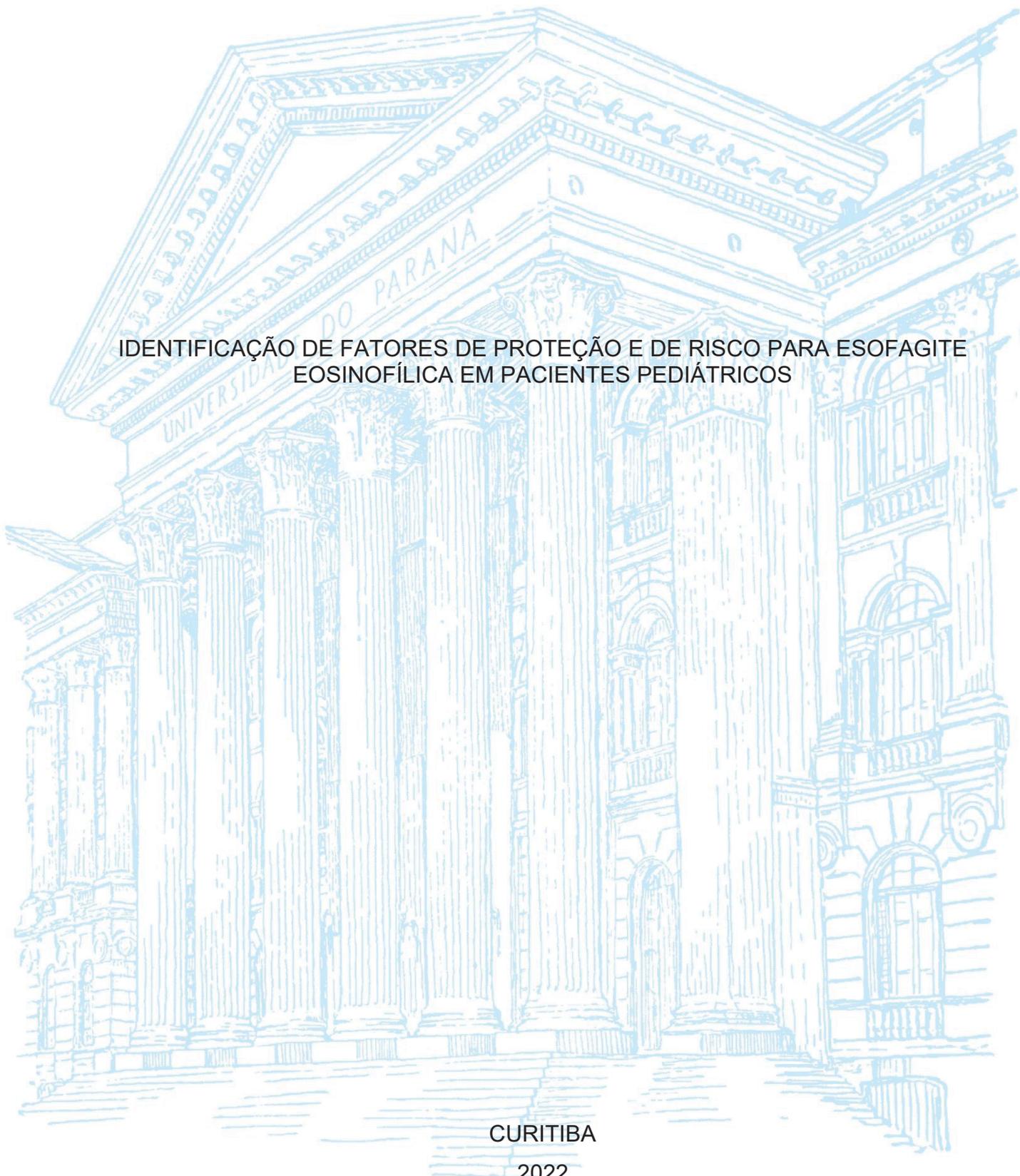
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

SABINE KRÜGER TRUPPEL

IDENTIFICAÇÃO DE FATORES DE PROTEÇÃO E DE RISCO PARA ESOFAGITE
EOSINOFÍLICA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS

CURITIBA

2022



SABINE KRÜGER TRUPPEL

IDENTIFICAÇÃO DE FATORES DE PROTEÇÃO E DE RISCO PARA ESOFAGITE
EOSINOFÍLICA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, no Setor de Ciências da Saúde, na Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestra em Medicina Interna e Ciências da Saúde

Orientador: Prof. Dr. Nelson Augusto Rosário Filho
Co-orientador: Prof. Dr. Mário César Vieira

CURITIBA

2022

T871 Truppel, Sabine Krüger
Identificação de fatores de proteção e de risco para esofagite eosinofílica em pacientes pediátricos [recurso eletrônico] / Sabine Krüger Truppel. – Curitiba, 2022.

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

Orientador: Prof. Dr. Nelson Augusto Rosário Filho

Coorientador: Prof. Dr. Mário César Vieira

1. Esofagite eosinofílica. 2. Fator de risco. 3. Inibidores da bomba de prótons. 4. Endoscopia do sistema digestório.
I. Rosário Filho, Nelson Augusto. II. Vieira, Mário César.
III. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

NLM: WI 255



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **SABINE KRÜGER TRUPPEL** intitulada: "**IDENTIFICAÇÃO DE FATORES DE RISCO PARA ESOFAGITE EOSINOFÍLICA 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 mestra 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, 25 de Julho de 2022.

Assinatura Eletrônica
25/07/2022 11:26:58.0
NELSON AUGUSTO ROSÁRIO FILHO
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica
25/07/2022 19:50:11.0
ODERY RAMOS JUNIOR
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica
25/07/2022 11:50:28.0
MAURO BATISTA DE MORAIS
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO - UNIFESP)

Assinatura Eletrônica
25/07/2022 11:23:09.0
SOLENA ZIEMER KUSMA FIDALSKI
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Rua General Carneiro, 181 - Prédio Central - 11º Andar - Curitiba - Paraná - Brasil
CEP 80060-150 - Tel: (41) 3360-1099 - E-mail: ppgmedicina@ufpr.br

Documento assinado eletronicamente de acordo com o disposto na legislação federal Decreto 8539 de 08 de outubro de 2015.

Gerado e autenticado pelo SIGA-UFPR, com a seguinte identificação única: 209111

Para autenticar este documento/assinatura, acesse <https://www.prppg.ufpr.br/siga/visitante/autenticacaoassinaturas.jsp> e insira o código 209111

“Aqueles que passam por nós, não vão sós, não nos deixam sós. Deixam um pouco de si, levam um pouco de nós.”

Dedico esta conquista aos meus pais, que estiveram e estão comigo em todos os momentos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por esta oportunidade e pela saúde e disposição para alcançar mais este objetivo. Pai e mãe, muito obrigada por tudo, dedico esta conquista a vocês, os quais sempre me incentivaram e me guiaram pelo caminho correto. Um especial agradecimento também à minha irmã e à minha sobrinha, que estão sempre comigo e torcendo por mim de forma muito afetuosa. Agradeço meu namorado pelo carinho e motivação durante esta jornada, e a toda minha família e amigos; como é bom ter pessoas como vocês que vibram comigo a cada nova conquista.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Nelson Rosário Filho, por aceitar ser meu orientador e me conduzir e acompanhar na elaboração dessa dissertação.

Ao meu co-orientador, Prof. Dr. Mário César Vieira, pela confiança e ensinamentos desde o início da minha carreira e por todo incentivo para que eu esteja sempre prosperando profissionalmente.

À Profa. Dra. Solena Z. K. Fidalski pela forma generosa e bastante próxima ao me auxiliar na condução da estatística e elaboração deste estudo.

Ao Prof. Dr. Mauro Batista de Moraes, por aceitar prontamente nosso convite para a banca e pelas sugestões para o melhor desenvolvimento desta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Odery Ramos Júnior por estar presente na banca de defesa do mestrado e gentilmente acrescentar sugestões ao estudo.

Aos Coordenadores do Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Paraná, Prof. Dr. Emilton Lima Junior e Profa. Dra. Iara T. Mesias-Reason, bem como a todos os professores do programa, pela oportunidade de aprendizagem e titulação.

Aos Serviços de Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva Pediátrica e de Patologia do Hospital Pequeno Príncipe em Curitiba-PR, pelo fornecimento dos dados para o desenvolvimento dessa pesquisa. À Eliane, Evelin e Sidneia, secretárias dos respectivos serviços, obrigada pela disponibilidade em me auxiliarem e pelo carinho durante este projeto.

À minha equipe, colegas de trabalho e amigos, os quais compartilharam conhecimento, pacientes e muitos momentos comigo, em especial à Luciana B. M. Ribeiro, com quem divido essa linha de pesquisa, obrigada pela parceria neste projeto.

Finalizo esta etapa com sentimento de alegria e gratidão; obrigada a todos que tornaram possível e que estiveram comigo desde o início até a conclusão do mestrado.

RESUMO

OBJETIVO: Analisar as características clínicas, endoscópicas e histológicas de pacientes pediátricos com diagnóstico de esofagite eosinofílica (EoE) e comparar tais características entre pacientes responsivos ao tratamento com inibidor de bomba de próton (IBP), pacientes não responsivos a IBP e com grupo controle. **MÉTODOS:** Realizou-se estudo caso-controle, retrospectivo e observacional, pela análise de prontuários e do sistema de base de dados de endoscopia de pacientes pediátricos com diagnóstico de EoE e de grupo controle atendidos no período compreendido entre janeiro de 2016 e dezembro de 2021. Características clínicas, fatores de risco ao início da vida, associação com doenças alérgicas, dados endoscópicos e histológicos foram avaliados nos grupos estudados. **RESULTADOS:** Foram incluídos os dados de 116 pacientes com EoE e 72 pacientes do grupo controle sem EoE. O grupo de pacientes com EoE foi dividido em 2 subgrupos segundo a resposta ao tratamento com IBP: pacientes com EoE responsiva a IBP (n=45) e pacientes com EoE não responsiva a IBP (n=71). Foram considerados fatores protetores para EoE em comparação com grupo controle: o fato de ter animais de estimação com pelos em domicílio (OR, 0,35; 95% IC, 0,19-0,66) e aleitamento materno exclusivo até 6 meses de vida (OR, 0,45; 95% IC, 0,24-0,82). Foram considerados fatores de risco para desenvolvimento de EoE: presença de alguma doença alérgica (OR, 5,09; 95% IC, 2,67-9,70), alergia alimentar (OR, 5,78; 95% IC, 2,30-14,51), dermatite atópica (OR, 3,68; 95% IC, 1,03-13,11), asma (OR, 3,15; 95% IC, 1,41-7,02), admissão em UTI neonatal (OR, 3,23; 95% IC, 1,33-7,83), prematuridade (OR, 4,40; 95% IC, 1,47-13,37) e uso de medicações no primeiro ano de vida como antagonistas de receptor da histamina (OR, 2,18; 95% IC, 1,08-4,38), IBP (OR, 6,01; 95% IC, 1,34-26,8) e antibióticos (OR, 2,33; 95% IC, 1,27-4,25). Não houve diferença estatística relacionada aos fatores de risco gestacionais, ao início da vida e periparto entre os grupos responsivo e não responsivo a IBP. Alergia alimentar (OR, 3,79; 95% IC, 1,54-9,29) foi mais prevalente em pacientes com EoE não responsiva a IBP e este grupo de pacientes apresentou maior pontuação média de EREFS (p=0,012) e presença de exsudatos brancos em esôfago (p=0,006). **CONCLUSÃO:** Fatores de início de vida incluindo admissão em UTI neonatal, prematuridade, uso no 1º ano de vida de medicações como antagonistas da histamina, IBP e antibióticos, presença de alergias em geral, alergia alimentar, asma e dermatite atópica foram associados ao maior risco de desenvolvimento de EoE. Pacientes com diagnóstico de alergia alimentar, maior pontuação média de EREFS e com presença de exsudatos brancos em esôfago apresentaram maior razão de chance de não responder ao tratamento com IBP.

Palavras-chave: Esofagite Eosinofílica, Fator de risco, Inibidor de bomba de próton, Alergia e Endoscopia digestiva alta.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To analyze clinical, endoscopic, and histological characteristics in pediatric patients with diagnosis of Eosinophilic esophagitis (EoE), and to compare these characteristics between patients responsive to proton pump inhibitors (PPI), non-responsive to PPI and a control group. **METHODS:** A retrospective and observational case control study was conducted by analyzing medical records of pediatric patients with EoE and a control group treated between January 2016 and December 2021. Clinical characteristics, early-life risk factors, association with atopic diseases, endoscopic, and histological data were evaluated. **RESULTS:** We included data from 116 patients with EoE and 72 patients of the control group. The patients with EoE were divided in 2 subgroups: responsive to PPI treatment (n=45) and non-responsive to PPI treatment (n=71). Having a pet in the home (OR, 0.35; 95% CI, 0.19-0.66) and exclusive breastfeeding until 6 months of life (OR, 0.45; 95% CI, 0.24-0.82) were considered protective factors for EoE. Having any atopic disease (OR, 5.09; 95% CI, 2.67-9.70), food allergy (OR, 5.78; 95% CI, 2.30-14.51), atopic dermatitis (OR, 3.68; 95% CI, 1.03-13.11), asthma (OR, 3.15; 95% CI, 1.41-7.02), admission in neonatal intensive care unit (NICU) (OR, 3.23; 95% CI, 1.33-7.83), prematurity (OR, 4.40; 95% CI, 1.47-13.37) and the use of medications during the first year of life, such as histamine H2-receptor antagonist (OR, 2.18; 95% CI, 1.08-4.38), PPI (OR, 6.01; 95% CI, 1.34-26.8), and antibiotics (OR, 2.33; 95% CI, 1.27-4.25) were considered risk factors for the development of EoE. There was no statistical difference related to gestational, early-life and peripartum factors between the groups of patients responsive to PPI and non-responsive to PPI. Food allergy (OR, 3.79; 95% CI, 1.54-9.29) was more prevalent in patients with EoE non-responsive to PPI and this group of patients had higher mean EREFS score (p=0.012) and presence of white exudates on the oesophagus (p=0.006). **CONCLUSION:** Early-life risk factors including admission in NICU; prematurity; use of medications during the first year of life, such as histamine H2-receptor antagonist, PPI, and antibiotics; having any atopic disease; food allergy; asthma and atopic dermatitis were associated with higher risk for the development of EoE. Patients with a diagnosis of food allergy, higher EREFS mean scores, and with white exudates in the oesophagus, presented a higher odds ratio for not responding to PPI treatment.

Keywords: Eosinophilic esophagitis, Early-life risk factors, Proton pump inhibitors, Allergy and Upper gastrointestinal endoscopy.

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 – ESOFAGITE - CLASSIFICAÇÃO DE LOS ANGELES.....	17
FIGURA 2 – ACHADOS ENDOSCÓPICOS SUGESTIVOS DE ESOFAGITE EOSINOFÍLICA - CLASSIFICAÇÃO DE EREFS.....	18

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – DESCRITIVO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE ESOFAGITE EOSINOFÍLICA E PACIENTES DO GRUPO CONTROLE.....	25
TABELA 2 – DESCRITIVO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EM PACIENTES COM ESOFAGITE EOSINOFÍLICA RESPONSIVA E NÃO RESPONSIVA A IBP.....	28
TABELA 3 – CARACTERÍSTICAS ENDOSCÓPICAS E HISTOLÓGICAS EM PACIENTES COM ESOFAGITE EOSINOFÍLICA RESPONSIVA E NÃO RESPONSIVA A IBP.....	29

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 – FATORES DE RISCO E DE PROTEÇÃO PÓS-NATAIS, INTRAPARTO E PRÉ-NATAIS EM PACIENTES COM ESOFAGITE EOSINOFÍLICA E PACIENTES DO GRUPO CONTROLE.....27

GRÁFICO 2 – FATORES DE RISCO E DE PROTEÇÃO PÓS-NATAIS, INTRAPARTO E PRÉ-NATAIS EM PACIENTES COM ESOFAGITE EOSINOFÍLICA RESPONSIVA A IBP E NÃO RESPONSIVA A IBP.....31

LISTA DE ABREVIATURAS

EoE	- Esofagite eosinofílica
EoERIBP	- Esofagite eosinofílica responsiva a inibidor de bomba de prótons
EoENRIBP	- Esofagite eosinofílica não responsiva a inibidor de bomba de prótons
Eos/CGA	- Eosinófilos/campo de grande aumento
EREFS	- Endoscopic Reference Score
Ed	- Edema
EDA	- Endoscopia digestiva alta
<i>H. pylori</i>	- <i>Helicobacter pylori</i>
IC	- Intervalo de confiança
IBP	- Inibidor de bomba de prótons
LV	- Linhas verticais
OR	- <i>Odds ratio</i>
Th2	- T helper tipo 2

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	07
1.1	CONTEXTO.....	07
1.2	OBJETIVOS	08
1.2.1	Objetivo Geral.....	08
1.2.2	Objetivos Específicos	08
1.3	JUSTIFICATIVA.....	09
2	REVISÃO DA LITERATURA	10
3	MÉTODOS	15
3.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO	15
3.2	POPULAÇÃO DO ESTUDO	15
3.3	PROCEDIMENTO DE COLETA DE DADOS	16
3.4	AVALIAÇÃO ENDOSCÓPICA E HISTOLÓGICA.....	17
3.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	20
4	RESULTADOS	22
5	DISCUSSÃO	32
6	CONCLUSÕES	36
	REFERÊNCIAS	38
	ANEXO 1 – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS - ESOFAGITE EOSINOFÍLICA.....	45
	ANEXO 2 – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS - GRUPO CONTROLE.....	48

1 INTRODUÇÃO

1.1 CONTEXTO

A esofagite eosinofílica (EoE) é uma doença inflamatória crônica do esôfago de caráter emergente e mediada por mecanismos imunológicos. Caracteriza-se por sintomas de disfunção esofagiana e infiltração eosinofílica na mucosa esofágica com presença de 15 ou mais eosinófilos por campo de grande aumento (eos/CGA) e exclusão de outras causas de eosinofilia esofágica, incluindo outras doenças eosinofílicas gastrointestinais, vasculites, doenças do tecido conjuntivo, doença de Crohn e síndrome hipereosinofílica (DELLON, 2013; LIACOURAS, 2011; GÓMEZ-ALDANA, 2019; DELLON, 2018; GONSALVES, 2020; LUCENDO, 2017; BARROS, 2018, DHAR, 2022).

A incidência e prevalência de EoE têm aumentado desde o seu reconhecimento como doença. Uma metanálise que incluiu 13 estudos da América do Norte, Europa e Austrália evidenciou incidência de 7,0/100.000 habitantes/ano em adultos e 5,1/100.000 habitantes/ano em crianças e prevalência de 32,5/100.000 habitantes/ano em adultos e 19,1/100.000 habitantes/ano em crianças (ARIAS, 2016). Um estudo brasileiro demonstrou incidência de 2,48/100.000 habitantes/ano na população pediátrica (GONÇALVES, 2018).

Diversos estudos têm identificado possíveis susceptibilidades genéticas, entretanto, considerando-se o aumento importante de sua incidência, entende-se que fatores ambientais também possam estar implicados no desenvolvimento da doença (ARIAS, 2016; ROTHENBERG, 2010; JENSEN, 2018; DOWLING, 2019; KANIKOWSKA, 2021). Alguns estudos analisam fatores de risco ao início da vida; hipótese da higiene como descrito em doenças alérgicas; fatores associados a doenças infecciosas; fatores geográficos e fatores comportamentais (JENSEN, 2018; DOWLING, 2019; WITMER, 2018; GONZALEZ-CERVERA, 2017). Portanto, a EoE pode ser descrita como um distúrbio multifatorial que resulta da combinação de predisposição genética, disfunção da barreira epitelial, fatores de risco ambientais e sensibilização alérgica, que desencadeia inflamação no esôfago por resposta a citocinas T helper tipo 2 (Th2) (VOTTO, 2020).

Os sintomas de EoE variam de acordo com a idade do paciente: crianças menores de 2 anos geralmente apresentam dificuldades alimentares; pacientes na

faixa etária entre 2 e 12 anos apresentam principalmente vômitos e dor abdominal; e pacientes maiores de 12 anos podem também apresentar pirose, disfagia ou impactação alimentar (CHEHADE, 2018; FERREIRA, 2008; FURUTA, 2006; LIACOURAS, 2005; DELLON, 2022).

O diagnóstico da EoE é realizado através de endoscopia digestiva alta (EDA) com biópsias do esôfago. A escala de referência endoscópica para EoE (EREFS) é uma ferramenta utilizada para classificar e graduar os achados endoscópicos característicos da enfermidade, que auxilia na identificação dos fenótipos de perfil inflamatório (exsudatos esbranquiçados, edema e linhas verticais) ou fibroestenótico (fragilidade da mucosa, anéis concêntricos e estenose) (BARROS, 2018; BOLTON, 2018; DELLON, 2016; HIRANO, 2013; VIEIRA, 2019; WECHSLER, 2018; KIA, 2016).

Uma vez que o aspecto endoscópico macroscópico da EoE pode ser normal, reforça-se a necessidade de biópsias de esôfago quando se suspeita da doença. Os achados histológicos de EoE incluem infiltração eosinofílica, hiperplasia da camada basal, abscessos eosinofílicos, alinhamento superficial de eosinófilos em camadas, espaços intercelulares dilatados, alterações de superfície epitelial, disceratose de células epiteliais e fibrose de lâmina própria. (VIEIRA, 2021; VIEIRA, 2021; SALVATORE, 2022, DELLON, 2022; COLLINS, 2017; O'SHEA, 2018).

O tratamento da EoE tem como objetivo a melhora dos sintomas clínicos e da infiltração eosinofílica do esôfago. O tratamento atual inclui dieta de restrição de alimentos potencialmente mais alergênicos, medicamentos e dilatação esofágica. Corticosteroides tópicos deglutidos; IBP e o Dupilumabe, medicamento biológico aprovado em maio de 2022 pelo FDA ("Food and Drug Administration") para pacientes com idade ≥ 12 anos, são os medicamentos disponíveis para tratamento da EoE (DELLON, 2013; KONIKOFF, 2006; FERREIRA, 2019; BASHAW, 2020).

1.2.1 Objetivo geral

- Comparar dados clínicos, condições e exposições em período gestacional e na primeira infância em pacientes com EoE e grupo controle.

1.2.2 Objetivos específicos

- Verificar a associação de atopias e EoE em pacientes pediátricos.

- Comparar dados clínicos, condições e exposições em período gestacional e na primeira infância, achados endoscópicos e histológicos em pacientes com EoE responsiva ao tratamento com IBP (EoERIBP) e pacientes com EoE não responsiva ao tratamento com IBP (EoENRIBP).

1.3 JUSTIFICATIVA

A EoE é uma doença relativamente nova e emergente. Pesquisas estão sendo realizadas para melhor entendimento da enfermidade; para caracterizar e definir escores clínicos, endoscópicos e histológicos; para avaliar a associação com fatores genéticos e ambientais e para identificar a melhor modalidade de tratamento. O crescente aumento na incidência da EoE em países em desenvolvimento sugere que fatores ambientais têm importante papel na patogênese da doença, a qual ainda não é completamente definida.

Esta pesquisa é relevante visto que há poucas publicações sobre os fatores de risco gestacionais, intraparto e de primeira infância em pacientes com EoE na população pediátrica e que não há estudos correlacionando tais fatores com EoE em pacientes da América Latina. Este é o primeiro estudo com pacientes com EoE pediátrica em que há comparação de fatores de risco entre pacientes com EoERIBP e EoENRIBP.

O conhecimento de fatores de risco do início da vida, assim como alergias, comorbidades e histórico familiar associados à EoE, pode auxiliar na prevenção da doença, facilitar o entendimento do fenótipo e evidenciar manifestações clínicas, endoscópicas e histológicas individualizadas, auxiliando na melhor escolha terapêutica para cada paciente.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A EoE é uma doença imunológica crônica do esôfago, caracterizada clinicamente por sintomas de disfunção esofagiana e histologicamente pela presença de infiltrado eosinofílico. (LIACOURAS, 2011, LUCENDO, 2017; DELLON, 2018).

A EoE tem sido descrita como uma causa emergente de sintomas de disfunção esofagiana em todo o mundo, sendo mais comum em brancos e no sexo masculino (FERGUSON, 2018; GÓMES TORRIJOS, 2017). Há forte concordância entre gêmeos dizigóticos e irmãos, sugerindo o papel de fatores genéticos (ALEXANDER, 2014).

A EoE pode ser caracterizada como uma doença do trato gastrointestinal induzida por antígeno. História de atopia está presente em cerca de 2/3 dos pacientes pediátricos com esta enfermidade, incluindo asma, alergias alimentares, rinite alérgica ou eczema (FERGUSON, 2017). Não está claro se a atopia é um modificador na atividade de doença, embora a EoE seja provavelmente resultado de desregulação de várias vias imunológicas. Diversos mediadores inflamatórios estão sendo estudados incluindo eotaxina-1, eotaxina-2, eotaxina-3, CD25, IL-4, IL-5, IL-13, STAT-5, STAT-6 e TGF- β (FURUTA, 2007; LIACOURAS, 2011; FERGUSON, 2017; KANIKOWSKA, 2021).

O aumento na permeabilidade da mucosa esofágica, permitindo que antígenos alimentares e ambientais penetrem nos tecidos subepiteliais, pode desencadear resposta imune com aumento de citocinas Th2 incluindo eotaxina-3, IL-5 e IL-13 e subsequente estímulo à produção e recrutamento de eosinófilos na medula óssea. Pode ainda haver aumento na produção de citocinas promotoras de fibrose, como TGF- β e periostina. A permeabilidade da mucosa também é alterada devido à diminuição na expressão de mRNA das moléculas de adesão, como desmogleína-1 e filagrina. Determinantes imunogênicos do risco de EoE predominantemente são variantes em genes associados a vias de sinalização Th2, como CRLF2 (citocina fator "receptor-like" tipo 2) e CCL26 (eotaxina-3) (KINOSHITA, 2016; CHEHADE, 2018; KANIKOWSKA, 2021, GREUTER, 2022).

Além dos fatores genéticos, os fatores ambientais também atuam no desenvolvimento da doença (ARIAS, 2016; JENSEN, 2018; DOWLING, 2019;

WITMER, 2018; ROTHENBERG, 2010; GONZALEZ-CERVERA, 2017). Estudos relacionados a doenças atópicas demonstram contribuição dos fatores de risco de primeira infância associados à disbiose e subsequente desregulação no sistema imunológico. Os fatores de risco identificados em doenças atópicas incluem nascimento através de cesariana, prematuridade, hospitalização neonatal e uso de antibióticos na infância. (KWON, 2010; JENSEN 2018; DELLON, 2021; GABRYSZEWSKI, 2021).

Um estudo norte-americano descreveu fatores relacionados ao período pré-natal, intraparto e pós-natal associados ao aumento do risco de desenvolvimento de EoE. Ao compararem pacientes com diagnóstico de EoE e pacientes saudáveis, foram descritos como fatores de risco para desenvolvimento da doença a febre materna durante a gestação, a prematuridade, a cesariana e o uso de antibióticos e de agentes supressores de ácido gástrico (JENSEN, 2018). Outros estudos também demonstraram que a cesariana e a prematuridade são fatores de aumento de risco no desenvolvimento de EoE (RAWLA, 2014; RADANO, 2014; WITMER, 2018). Uma possível explicação para estas associações é a diferença na composição da microbiota intestinal e na permeabilidade de mucosa entre recém-nascidos pré-termos e a termo. Tais fatores de risco também são descritos para doenças atópicas, como asma, dermatite atópica, rinite alérgica e alergia alimentar IgE mediada (JENSEN, 2013; JENSEN 2018, DELLON, 2021, GABRYSZEWSKI, 2021).

Foi descrito aumento no risco de desenvolvimento de EoE em pacientes expostos a IBP, antagonistas de receptor H2 de histamina e antibióticos nos primeiros 6 meses de vida (WITMER, 2018). A supressão ácida potencializa o aumento da permeabilidade do trato gastrointestinal, bem como inibe a digestão das proteínas na dieta que são absorvidas de forma intacta, desencadeando uma resposta imunológica potencial e aumento de anticorpos IgE para alimentos (KUHN, 2020). Sugere-se que exposição precoce a medicações bloqueadoras de ácido gástrico e antibióticos potencialmente altera o desenvolvimento do microbioma intestinal e o desenvolvimento imunológico, que pode estar relacionado ao aumento de risco de EoE (RADANO 2014; WITMER, 2018; JENSEN, 2018, DELLON, 2021).

O diagnóstico e monitoramento da EoE é realizado através de avaliação endoscópica com biópsias de fragmentos de esôfago. A endoscopia pode apresentar aspecto macroscópico normal. Os achados endoscópicos sugestivos incluem edema (Ed); friabilidade de mucosa; sulcos ou linhas verticais (LV); anéis concêntricos ou traquealização; placas, exsudatos esbranquiçados ou pontos brancos; e estenose. O EREFS (FIGURA 2) é um sistema de escore utilizado para classificação e graduação dos achados endoscópicos característicos de EoE e de acordo com sua descrição e pontuação é possível identificar se a doença tem um perfil inflamatório (exsudatos esbranquiçados, Ed e LV) ou fibroestenótico (fragilidade da mucosa, anéis concêntricos e estenose) (BARROS, 2018; BOLTON, 2018; DELLON, 2016; HIRANO, 2013; VIEIRA, 2019; WECHSLER, 2018; KIA, 2016; DELLON, 2022).

Outros exames menos invasivos estão sendo estudados, como coleta por citoesponja, teste do fio esofágico, endoscopia transnasal sem sedação, heparina marcada e biomarcadores não esofágicos não invasivos, contudo a EDA com biópsias ainda é considerada o exame essencial para diagnóstico de EoE. (MCGOWAN, 2022,)

As primeiras diretrizes de EoE publicadas em 2007 sugeriam que o diagnóstico era definido com a realização de segunda endoscopia demonstrando persistência da eosinofilia esofágica (≥ 15 eos/CGA) após tratamento por 8 semanas com IBP. Ao longo dos anos, diversos estudos têm identificado que as características clínicas, endoscópicas, histológicas, imunológicas e moleculares são semelhantes tanto em pacientes que respondem quanto naqueles que não respondem ao IBP. (MOLINA-INFANTE, 2017). Além disto, observou-se que pacientes com EoE que inicialmente respondem ao tratamento com corticosteróides tópicos deglutidos e/ou dieta também poderiam responder à terapia com IBP e vice-versa (MOLINA-INFANTE, 2017; FRANCIOSI, 2022). Portanto, desde a atualização do consenso internacional de critérios diagnósticos para EoE publicado em 2018, a resposta ao tratamento com IBP deixou de ser um critério diagnóstico uma vez que esta classe de medicamentos passou a ser considerada uma modalidade terapêutica para a enfermidade (DELLON, 2018; FERREIRA, 2019, DHAR, 2022).

Pesquisas recentes sugerem que variações genéticas podem impactar na resposta ao tratamento com IBP para EoE. Pacientes que são responsivos a IBP

podem ter um perfil molecular que indicam um fenótipo Th2 basal. Nestes pacientes os IBP podem melhorar a infiltração eosinofílica por inibição da produção de citocinas Th2 e do bloqueio da secreção de eotaxina-3. Portanto, sugere-se que este subgrupo de pacientes com EoE pode ser tratado exclusivamente com IBP (MOLINA-INFANTE 2017; FERREIRA, 2019; FRANCIOSI, 2022).

A dieta de eliminação com fórmulas elementares (dieta com uso exclusivo de fórmula de aminoácidos) e a dieta empírica com eliminação de 6 alimentos (leite, soja, ovo, trigo, oleaginosas e frutos do mar) têm demonstrado alta taxa de eficácia, de 90% e 72% respectivamente (ÁRIAS,2014). Todavia, devido ao alto nível de restrição e necessidade de múltiplas endoscopias para avaliação, há dificuldade na implementação destas dietas como tratamento clínico inicial. Atualmente são preconizadas dietas com eliminação de 4 alimentos (leite, glúten, ovo e legumes), com eliminação de 2 alimentos (leite e glúten) e com eliminação de leite de vaca, as quais demonstraram eficácia de 64%, 43% e 33% a 56% respectivamente na faixa etária pediátrica (MOLINA-INFANTE, 2018; KAGALWALLA, 2011; KAGALWALLA, 2017; ÁRIAS,2014).

Os corticosteróides tópicos deglutidos (budesonida e a fluticasona) podem ser utilizados para o tratamento de EoE. Uma metanálise que avaliou o uso destes fármacos demonstrou superioridade do tratamento com budesonida e fluticasona tópicos na melhora clínica, endoscópica e histológica quando comparadas ao uso de placebo (MURALI, 2016). Outra metanálise que incluiu 12 estudos com 555 pacientes, adultos e pediátricos, demonstrou eficácia na melhora clínica global e no infiltrado eosinofílico com o uso de budesonida em relação ao placebo (OR, 11,93; IC 95%, 4,82-29,5) (RAWLA 2018).

A dilatação esofágica pode ser utilizada para melhora clínica e de qualidade de vida em pacientes com disfagia, entretanto esta é uma modalidade de tratamento indicada para estenoses esofágicas, necessitando concomitantemente de tratamento do perfil inflamatório da doença (SCHOEPFER, 2010).

Uma vez que há pacientes com refratariedade a IBP e com perda de resposta aos corticosteróides, destaca-se a necessidade de outras opções terapêuticas para o tratamento de EoE. (KANIKOWSKA, 2022). O Dupilumabe, recentemente aprovado para crianças maiores de 12 anos, é um agente

imunorregulador que inibe de maneira seletiva e simultânea a sinalização da IL-4 e IL-13, bloqueando o componente compartilhado obrigatório do complexo do receptor de IL-4/IL-13. Este biológico demonstrou-se eficaz na melhora dos sintomas e da eosinofilia esofágica. (GREUTER, 2020; HIRANO, 2020; KANIKOWSKA, 2022). Tiopurinas foram descritas como terapêutica de manutenção de remissão da doença, contudo essas ainda não são recomendadas visto que há poucos estudos com azatioprina e 6-mercaptopurina, além dos efeitos colaterais relacionados a estes medicamentos (KANIKOWSKA, 2022). Estudos de fases 2 e 3 com agentes biológicos como o cendakimabe, o lirentelimabe, o benralizumabe e o mepolizumabe estão em andamento (SYVERSON, HAIT, 2022).

3 MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo caso-controle, observacional e retrospectivo, em pacientes pediátricos, pela análise de dados de prontuário e da base de dados endoscópicos no serviço de Gastroenterologia e Endoscopia Pediátrica do Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba-PR.

O protocolo do estudo foi submetido para avaliação do Comitê de Ética independente (Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Pequeno Príncipe, Curitiba - PR) e aprovado (CAAE: 25560113.4.0000.0097, número do comprovante 094829/2013).

3.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população de estudo é composta por pacientes pediátricos com diagnóstico de EoE e pacientes definidos como grupo controle que fizeram acompanhamento clínico no serviço de gastroenterologia do Hospital Pequeno Príncipe no período compreendido entre janeiro de 2016 a dezembro de 2021.

Os pacientes com EoE apresentaram sintomas de disfunção esofágica e EDA com biópsias de esôfago evidenciando ≥ 15 eosinófilos/CGA sem causas secundárias de eosinofilia esofágica. Os pacientes submetidos à segunda EDA após 8 ou mais semanas de uso de IBP na dose de 2mg/kg/dia, foram alocados em dois subgrupos: pacientes com EoE responsiva a IBP (EoERIBP) e não responsiva a IBP (EoENRIBP). Foram considerados pacientes com EoERIBP aqueles que apresentaram melhora dos sintomas e redução na eosinofilia esofágica para menos de 15 eosinófilos/CGA na segunda EDA.

Para o grupo controle, foram selecionados pacientes acompanhados no mesmo serviço de gastroenterologia pediátrica e que também realizaram EDA, devido a sintomas como náuseas, vômitos, dor abdominal, dor retroesternal, pirose, recusa alimentar e baixo ganho de peso. Estes pacientes apresentaram aspecto endoscópico normal de esôfago e sem eosinofilia nas biópsias de

esôfago e não haviam sido submetidos a tratamento com IBP até 12 meses antes da EDA considerada para entrada no estudo.

Foram excluídos do estudo os pacientes submetidos a EDA, mas que não realizaram acompanhamento clínico em consultas no serviço, pacientes com EoE que não realizaram a segunda endoscopia de controle após tratamento clínico e aqueles que apresentaram dados incompletos em prontuário.

3.3 PROCEDIMENTO DE COLETA DE DADOS

Os dados foram coletados de prontuários e de informações contidas na base de dados do Serviço de Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva no Hospital Pequeno Príncipe, de pacientes com diagnóstico de EoE atendidos no período de janeiro de 2016 a dezembro de 2021.

Um instrumento de coleta de dados foi utilizado para identificar as características demográficas, clínicas, endoscópicas e histológicas dos pacientes com diagnóstico de EoE (ANEXO 1). Os dados avaliados incluíram sexo; data de nascimento; raça; sintomas iniciais; idade ao diagnóstico; alergias atuais ou prévias; comorbidades; cirurgias prévias do trato gastrointestinal; exposições perinatais (tipo de parto, uso de antibiótico pela mãe na gestação, histórico de prematuridade, hospitalização no período neonatal); exposições no 1º ano de vida da criança (antibióticos e supressores de ácido gástrico – IBP e antagonistas do receptor H2 de histamina); história familiar de doenças gastrointestinais ou alérgicas; uso de IBP antes da primeira endoscopia diagnóstica, presença de animais de estimação que possuem pelos em casa (gato ou cachorro) previamente ao diagnóstico; características endoscópicas e histológicas da primeira e segunda endoscopia; e manejo terapêutico. As alergias atuais ou prévias foram relatadas pelos pais nas consultas. Nos pacientes em que foi descrito presença de asma ou rinite, verificou-se em prontuário se havia uso de corticóide inalatório ou nasal para tratamento.

Outro instrumento de coleta de dados foi utilizado para o grupo controle (ANEXO 2). Os dados avaliados incluíram as mesmas variáveis do grupo de pacientes portadores de EoE, entretanto neste grupo os dados endoscópicos e histológicos foram avaliados apenas na primeira EDA.

3.4 AVALIAÇÃO ENDOSCÓPICA E HISTOLÓGICA

Os exames endoscópicos foram previamente realizados, fotografados, reportados e armazenados em banco eletrônico de imagens por cinco médicos endoscopistas pediátricos com conhecimento prévio relacionado aos achados endoscópicos sugestivos de EoE. Foram descritos os segmentos examinados (esôfago, antro e duodeno), utilizando-se a classificação endoscópica de Los Angeles (ARMSTRONG, 1996) para graduação da esofagite (FIGURA 1) e a classificação de EREFS (“Endoscopic Reference Score”) (HIRANO, 2013) para achados sugestivos de EoE (FIGURA 2).

FIGURA 1 – ESOFAGITE – CLASSIFICAÇÃO DE LOS ANGELES (ARMSTRONG, 1996)

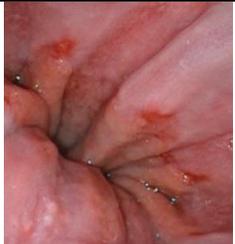
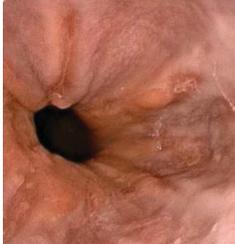
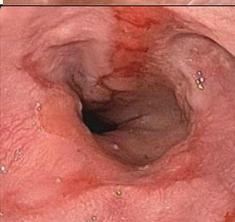
<p>Grau A Uma (ou mais) solução de continuidade da mucosa confinada às pregas mucosas, não maiores que 5 mm cada</p>			
<p>Grau B Pelo menos uma solução de continuidade da mucosa com mais de 5 mm de comprimento, confinada às pregas mucosas e não contíguas entre o topo de duas pregas</p>			
<p>Grau C Pelo menos uma solução de continuidade da mucosa confluyente entre o topo de duas (ou mais) pregas mucosas, ocupando menos que 75% da circunferência do esôfago</p>			
<p>Grau D Uma ou mais descontinuidade (quebra) de mucosa que envolve ao menos 75% da circunferência do esôfago</p>			

FIGURA 2 – ACHADOS ENDOSCÓPICOS SUGESTIVOS DE EoE - CLASSIFICAÇÃO DE EREFS (HIRANO, 2013)

Características maiores:

Anéis concêntricos (anéis fixos, traquealização)

- Grau 0: ausentes
- Grau 1: leve (anéis circunferenciais sutis)
- Grau 2: moderado (anéis que não impedem a passagem do aparelho endoscópico adulto com diâmetro de 8 - 9,5mm)
- Grau 3: grave (anéis que não permitem a passagem do aparelho endoscópico adulto)



GRAU 0



GRAU 1



GRAU 2



GRAU 3

Exsudatos esbranquiçados (pontos brancos, placas)

- Grau 0: ausentes
- Grau 1: leve (exsudato esbranquiçado envolvendo < 10% da mucosa do esôfago)
- Grau 2: grave (exsudato esbranquiçado envolvendo > 10% da mucosa do esôfago)



GRAU 0



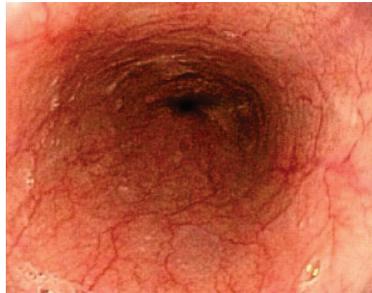
GRAU 1



GRAU 2

Linhas verticais (sulcos)

- Grau 0: ausentes
- Grau 1: presentes



GRAU 0



GRAU 1

Edema (diminuição do padrão vascular, mucosa pálida)

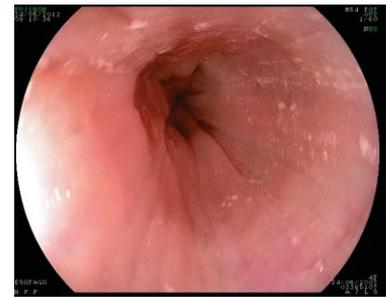
- Grau 0: ausente (vascularização presente)
- Grau 1: perda da clareza ou ausência de vascularização visível



GRAU 0



GRAU 1



Estenose

- Grau 0: ausente
- Grau 1: presente



GRAU 0



GRAU 1

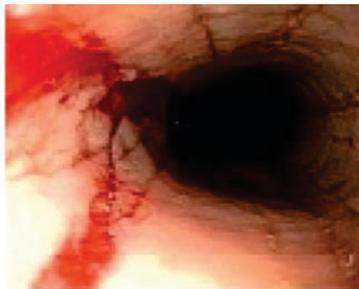
Características menores

Esôfago em “papel crepom” (friabilidade de mucosa ou laceração apenas à passagem do aparelho endoscópico, sem dilatação esofágica prévia)

- Grau 0: ausente
- Grau 1: presente



GRAU 0



GRAU 1

FONTE: O autor – Descrição de EREFS: adaptação de HIRANO et al. (2013).

Foram verificados os laudos de biópsias da primeira EDA do grupo controle e da primeira e segunda EDA de pacientes com EoE, com análise das descrições de achados histológicos e número de eosinófilos/CGA (magnificação de 400X) dos fragmentos biopsiados: esôfago médio e distal, antro e intestino delgado.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As informações obtidas dos prontuários e 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.25.0. Armonk, NY: (IBM Corp®) para análise estatística.

Os resultados de idade dos pacientes ao diagnóstico, tempo de realização entre primeira e segunda EDA, pontuação de EREFS e número de eos/CGA foram descritos por média, mediana, valor mínimo e valor máximo. Variáveis categóricas foram descritas por frequências e percentuais. Foram feitas análises comparativas entre os pacientes com EoERIBP e EoENRIBP e entre os pacientes dos grupos EoE e grupo controle. As variáveis analisadas foram: sexo, idade, raça, fatores gestacionais, parto, de início de vida, comorbidades, doenças alérgicas, história familiar e presença de animais de estimação em casa previamente ao diagnóstico. Entre os pacientes responsivos a IBP e não responsivos a IBP foram comparadas as características endoscópicas e histológicas.

A comparação das variáveis categóricas foi realizada através do teste do Qui-quadrado, teste exato de Fisher e *t* de Student. Utilizou-se o *odds ratio* (OR) com intervalo de confiança de 95% como medida de associação para avaliação de exposição e não exposição entre pacientes com EoERIBP e EoENRIBP, assim como para a associação da avaliação de exposição e não exposição entre pacientes com diagnóstico de EoE e grupo controle. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos.

4 RESULTADOS

Foram identificados 303 pacientes pediátricos com diagnóstico de EoE no período compreendido entre janeiro de 2016 e dezembro de 2021. Destes 303 pacientes, 46 realizaram somente EDA, contudo não realizaram acompanhamento clínico no serviço; 70 não realizaram a segunda endoscopia ou não mantiveram o acompanhamento clínico e 71 foram excluídos por não apresentarem dados necessários para esta pesquisa em prontuário.

Portanto, foram incluídos no estudo 116 pacientes com diagnóstico de EoE, 80 (68,9%) do sexo masculino e 36 (31,1%) do sexo feminino. Cento e dez pacientes (94,8%) são da raça branca. A média de idade dos pacientes ao diagnóstico foi de 6 anos e 3 meses e a mediana de idade dos pacientes ao diagnóstico foi de 5 anos e 5 meses (8,2 – 193,0 meses).

Os sintomas iniciais dos pacientes com EoE ao diagnóstico foram vômitos em (54,3%), dor abdominal (33,6%), disfagia (29,3%), recusa alimentar (20,7%), náusea (18,1%), baixo ganho de peso (12,9%), pirose (12,1%), impactação alimentar (12,1%) e dor retroesternal (11,2%).

Os pacientes foram divididos por faixa etária: EoE de início antes dos 2 anos de vida (19,8%); entre 2 e 5 anos e 11 meses (37,9%); entre 6 e 11 anos e 11 meses (31,9%) e entre 12 anos e 17 anos e 11 meses (10,3%). Os sintomas que foram mais prevalentes de acordo com a idade foram baixo ganho de peso e vômitos em pacientes menores de 2 anos ($p=0,01$); vômitos em pacientes entre 2 e 5 anos e 11 meses; náusea, vômito e dor abdominal em pacientes com idade entre 6 e 11 anos e 11 meses ($p<0,01$) e dor abdominal em pacientes com idade entre 12 anos e 17 anos e 11 meses ($p<0,01$). Os sintomas de dor retroesternal, recusa alimentar, pirose, disfagia e impactação alimentar não apresentaram significância estatística entre as idades estudadas.

Em relação às alergias prévias ou atuais observou-se que 91 (78,4%) pacientes apresentavam uma ou mais doenças alérgicas. Rinite ($n=43$), alergia alimentar ($n=40$), asma ($n=36$) e dermatite atópica ($n=16$) foram relatadas entre os pacientes. Entre as alergias alimentares descritas, o alimento desencadeante mais frequente foi o leite de vaca em 29 (72,5%) pacientes. Alguns pacientes apresentavam mais de uma doença alérgica.

As comorbidades não alérgicas mais frequentes nos pacientes com EoE incluíram atresia de esôfago em 12 (10,3%) pacientes e paralisia cerebral em 4 (3,4%). Outras comorbidades identificadas com menor frequência foram: autismo, epilepsia, hérnia de hiato, as quais estavam presentes cada qual em dois pacientes (1,7%); e diabetes mellitus tipo 1, artrite reumatóide juvenil, epilepsia, hepatite autoimune e retocolite ulcerativa, individualmente presente em um paciente (0,9%). Estes pacientes descritos com outras comorbidades apresentavam sintomas compatíveis com disfunção esofágica, não apresentavam eosinófilos em antro ou intestino delgado e durante acompanhamento clínico apresentaram melhora dos sintomas e da eosinofilia esofágica com o tratamento proposto para EoE. Oitenta e nove pacientes (76,7%) não apresentavam comorbidades não alérgicas.

O tempo de realização entre a primeira EDA diagnóstica e a segunda EDA para avaliação após tratamento variou entre 1,43 e 24,3 meses (média de 5,43 meses e mediana de 3,98 meses). O tempo máximo de realização da segunda EDA de 24,3 meses ocorreu em um paciente que retornou em consulta apenas após esse período, mas manteve o tratamento com IBP na dose de 2mg/kg/dia. Portanto, ressalta-se que todos os pacientes incluídos no estudo estavam em uso do tratamento proposto ao diagnóstico no momento da realização da segunda EDA. Um paciente com diagnóstico de atresia de esôfago foi submetido a EDA antes de 8 semanas de tratamento, portanto foi avaliada a terceira EDA após uso de IBP por tempo maior de 8 semanas.

Cem pacientes (86,2%) apresentavam alterações endoscópicas e 16 pacientes (13,8%) apresentavam aspecto endoscópico normal em esôfago. Os achados endoscópicos sugestivos mais prevalentes na primeira endoscopia de pacientes com diagnóstico de EoE foram edema em 74,1% (n=86), linhas verticais em 50,0% (n=58) e exsudatos esbranquiçados em 27,5% (n=32). Exsudato esbranquiçado acometendo menos de 10% da mucosa esofágica esteve presente em 19,8% (n=23) e exsudato esbranquiçado em mais de 10% da mucosa esofágica em 7,8% (n=9). Anéis concêntricos estavam presentes em 6,0% (n=7), fragilidade da mucosa em 4,3% (n=5) e estenose em 10,3% dos pacientes (n=12). Ressalta-se que os 12 pacientes com estenose haviam sido submetidos a correção de atresia de esôfago, portanto não é possível afirmar que a estenose tenha relação com a EoE.

O grupo controle incluiu 72 pacientes atendidos no mesmo serviço de gastroenterologia pediátrica submetidos a EDA que não apresentaram alterações endoscópicas e eosinofilia em esôfago. Foram incluídos 26 (36,1%) pacientes do sexo masculino e 46 (63,9%) do sexo feminino; e 70 (97,2%) da raça branca. A média de idade dos pacientes no momento de realização da EDA foi de 6 anos e 10 meses e a mediana de idade dos pacientes ao diagnóstico foi de 5 anos e 4 meses (8,2 – 216,8 meses). A idade entre os pacientes do grupo EoE e grupo controle não apresentou diferença significativa ($p=0,311$), contudo o sexo feminino foi significativamente mais frequente ($p<0,001$) ao contrário do observado entre os com EoE em que predominou o sexo masculino. Optou-se pela amostra independentemente do sexo dos pacientes, para que a escolha de pacientes não fosse considerada um viés de seleção e limitasse o número de pacientes do grupo controle.

As comorbidades não alérgicas descritas pelos pacientes do grupo controle foram retocolite ulcerativa em 2 (2,8%); doença de Crohn em 2 (2,8%); doença celíaca em 5 (6,9%) e autismo em 2 (2,8%) pacientes.

História de doenças alérgicas em pais ou irmãos foi descrita em 82 (70,6%) dos pacientes com diagnóstico de EoE e em 43 (59,7%) dos pacientes do grupo controle ($p=0,327$) (TABELA 1). As doenças familiares alérgicas descritas por pacientes com diagnóstico de EoE e do grupo controle respectivamente foram alergia alimentar em 3 (2,6%) vs. 0 (0,0%) ($p=0,284$); asma em 32 (27,6%) vs. 12 (16,6%) ($p=0,072$); rinite em 65 (56,0%) vs. 40 (55,6%) ($p=1,000$) e dermatite atópica em 5 (4,3%) vs. 0 (0,0%) ($p=0,158$).

História de doenças gastrointestinais em pais ou irmãos foi descrita em 57 (49,1%) dos pacientes com EoE e em 32 (44,4%) dos pacientes do grupo controle ($p=0,039$) (TABELA 1). As doenças familiares gastrointestinais descritas por pacientes com EoE e do grupo controle respectivamente foram DRGE em 30 (25,9%) vs. 9 (12,5%) ($p=0,040$); EoE em 6 (5,2%) vs. 1 (1,4%) ($p=0,251$); gastrite em 19 (16,3%) vs. 18 (25,0%) ($p=0,188$); doença de Crohn em 1 (0,8%) vs. 0 (0,0%) ($p=1,000$) e doença celíaca em 1 (0,8%) vs. 4 (5,6%) (0,076).

Alergias, fatores de risco pré-natais, intraparto e pós-natais, de início de vida até 1 ano de idade, história familiar e animais de estimação dos pacientes do grupo com diagnóstico de EoE e do grupo controle foram descritos em número (n) e porcentagem (%) na tabela 1.

TABELA 1 – DESCRITIVO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE ESOFAGITE EOSINOFÍLICA E PACIENTES DO GRUPO CONTROLE

Características n (%)	Pacientes com diagnóstico de EoE n= 116 (n e %)	Pacientes do grupo controle n=72 (n e %)	p
Alergias			
Alergias em geral	91 (78,4)	30 (41,7)	<0,001
Alergia alimentar	40 (34,5)	6 (8,3)	<0,001
Asma	36 (31,0)	9 (12,5)	0,004
Rinite	43 (37,1)	23 (31,9)	0,474
Dermatite atópica	16 (13,8)	3 (4,16)	0,033
Prematuridade	24 (20,6)	4 (5,5)	0,005
Infecção materna na gestação	28 (24,1)	15 (20,8)	0,763
Tipo de parto			0,301
Normal	32 (27,5)	25 (34,7)	
Cesariana	84 (72,5)	47 (65,3)	
Aleitamento materno exclusivo até 6 meses	52 (44,8)	46 (63,9)	0,009
Fórmula infantil em < 6 meses	55 (47,4)	20 (27,8)	0,128
Introdução alimentar em < 6 meses	29 (25,0)	17 (23,6)	0,830
Animais de estimação	52 (44,8)	50 (69,4)	0,001
Uso de antibiótico no primeiro ano de vida	74 (63,8)	31 (43,0)	0,005
Uso de IBP no primeiro ano de vida	17 (14,6)	2 (2,8)	0,009
Uso de antagonista H2 no primeiro ano de vida	40 (34,5)	14 (19,4)	0,027
História familiar de doença alérgica	82 (70,6)	43 (59,7)	0,327
História familiar de doença gastrointestinal	57 (49,1)	32 (44,4)	0,039

FONTE: O autor (2022)

A análise de fatores como prematuridade (OR, 4,40; 95% IC, 1,47-13,37); admissão em UTI neonatal (OR, 3,23; 95% IC, 1,33-7,83); e o uso de medicações no primeiro ano de vida: antagonistas do receptor H2 de histamina (OR, 2,18; 95% IC, 1,08-4,38), IBP (OR, 6,01; 95% IC, 1,34-26,8) e antibióticos (OR, 2,33; 95% IC, 1,27-4,25) demonstraram razão de chances estatisticamente significativas para desenvolvimento de EoE. A presença de doenças alérgicas como alergia alimentar (OR, 5,78; 95% IC, 2,30-14,51), dermatite atópica (OR, 3,68; 95% IC, 1,03-13,11), asma (OR, 3,15; 95% IC, 1,41-7,02) ou o fato de ter alguma doença atópica (OR, 5,09; 95% IC, 2,67-9,70) também evidenciaram associação positiva para desenvolvimento desta enfermidade. (GRÁFICO 1).

Foram considerados fatores protetores o fato de haver animais de estimação com pelos em domicílio (OR, 0,35; 95% IC, 0,19-0,66) e aleitamento

materno exclusivo até 6 meses de vida (OR, 0,45; 95% IC, 0,24-0,82) (GRÁFICO 1).

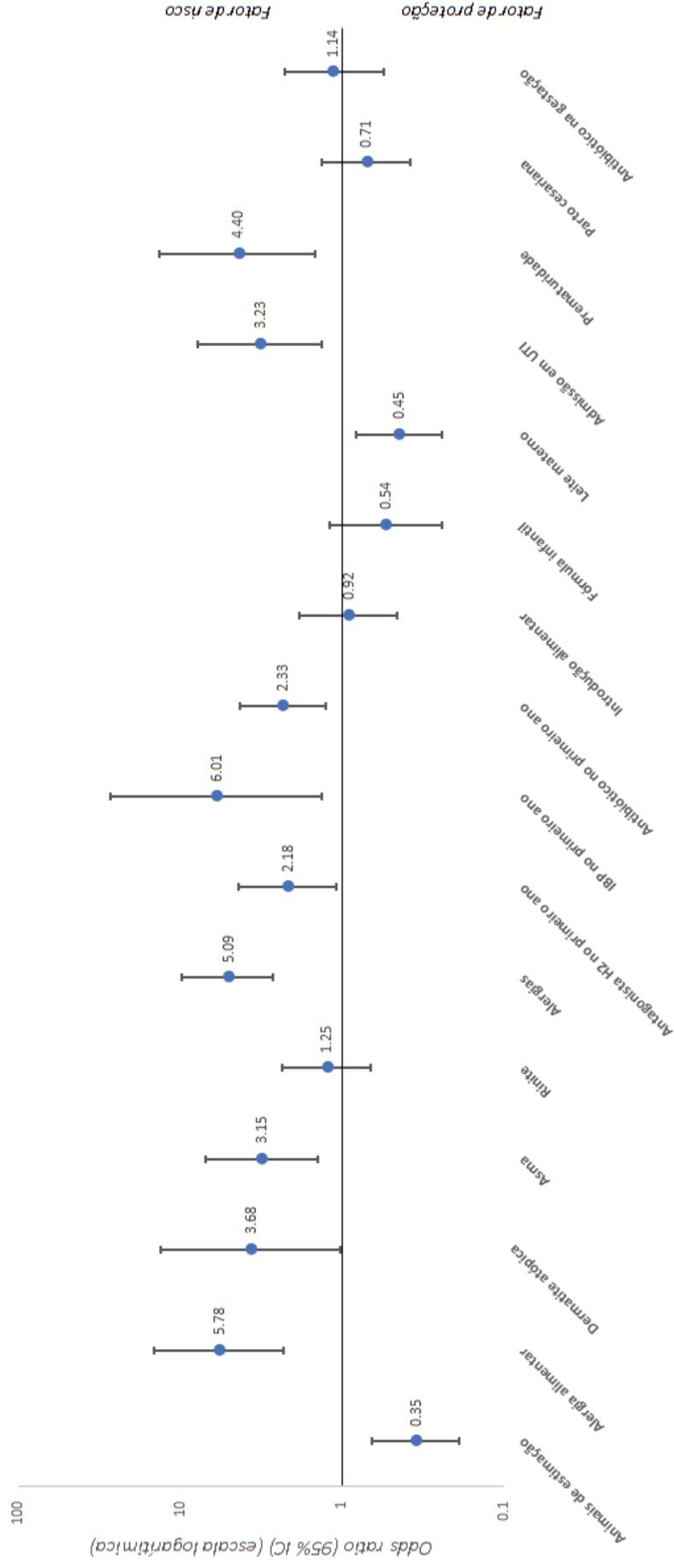
A introdução alimentar antes dos 6 meses de vida (OR, 0,92; 95% IC, 0,46-1,84) e uso de fórmula infantil antes dos 6 meses de vida (OR, 0,54; 95% IC, 0,24-1,19) não apresentaram aumento de risco para desenvolvimento de EoE. O nascimento por cesariana demonstrou risco de 1,34 vezes mais chances de desenvolvimento de EoE, contudo este dado não foi estatisticamente significativo entre os grupos (0,71; 95% IC, 0,38-1,34) (GRÁFICO 1).

Os pacientes com diagnóstico de EoE foram subdivididos em EoERIBP (n=45) e EoENRIBP (n=71). Foram considerados pacientes com EoERIBP aqueles que apresentaram melhora clínica e histológica (<15 eos/CGA na biópsia de esôfago) após tratamento com IBP 2mg/kg/dia por tempo \geq 8 semanas.

As comorbidades não alérgicas relatadas por pacientes com EoE responsiva e não responsiva a IBP respectivamente foram atresia de esôfago em 6 (13,3%) vs. 6 (8,4%); paralisia cerebral em 2 (4,4%) vs. 2 (2,8%); autismo em 2 (4,4%) vs. 0 (0,0%); epilepsia em 0 (0,0%) vs. 1 (1,4%); hérnia de hiato em 1 (2,2%) vs. 1 (1,4%); diabetes mellitus tipo 1 (DM tipo 1) em 1 (2,2%) vs. 0 (0,0%); artrite idiopática juvenil em 1 (2,2%) vs. 0 (0,0%); retocolite ulcerativa em 1 (2,2%) vs. 0 (0,0%) e hepatite autoimune em 1 (2,2%) vs. 0 (0,0%).

História de doenças alérgicas em pais ou irmãos foi descrita em 27 (60,0%) dos pacientes com EoERIBP e 55 (77,5%) dos pacientes com EoENRIBP ($p=0,325$) (TABELA 2). As doenças familiares alérgicas descritas por pacientes com EoERIBP e EoENRIBP respectivamente foram alergia alimentar em 1 (2,2%) vs. 2 (2,8%) ($p=1,000$); asma em 7 (15,5%) vs. 20 (28,1%) ($p=0,051$); rinite em 21 (46,6%) vs. 44 (61,9%) ($p=0,127$) e dermatite atópica em 2 (4,4%) vs. 3 (4,2%) ($p=1,000$).

GRÁFICO 1 – FATORES DE RISCO E DE PROTEÇÃO PÓS-NATAIS, INTRAPARTO E PRÉ-NATAIS EM PACIENTES COM ESOFAGITE EOSINOFÍLICA (116 PACIENTES) E PACIENTES DO GRUPO CONTROLE (72 PACIENTES)



FONTE: O autor (2022)

História de doenças gastrointestinais em pais ou irmãos foi descrita em 21 (46,7%) dos pacientes com EoERIBP e 36 (50,7%) dos pacientes com EoENRIBP ($p=0,567$) (TABELA 2). As doenças familiares gastrointestinais descritas por pacientes com EoERIBP e EoENRIBP respectivamente foram DRGE em 9 (20,0%) vs. 21 (29,5%) ($p=0,386$); EoE em 2 (4,4%) vs. 4 (5,6%) ($p=1,000$); gastrite em 10 (22,2%) vs. 9 (12,6%) ($p=0,199$); doença de Crohn em 0 (0,0%) vs. 1 (1,4%) ($p=1,000$) e doença celíaca em 0 (0,0%) vs. 1 (1,4%) ($p=1,000$).

Alergias, fatores de risco pré-natais, intraparto e pós-natais, de início de vida até 1 ano de idade, história familiar e animais de estimação dos pacientes com EoERIBP e EoENRIBP foram descritos em número (n) e porcentagem (%) na tabela 2.

TABELA 2 – DESCRITIVO DAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS EM PACIENTES COM ESOFAGITE EOSINOFÍLICA RESPONSIVA E NÃO RESPONSIVA A IBP (N=116)

Características n (%)	Pacientes com EoE responsiva a IBP n=45 (38,8)	Pacientes com EoE não responsiva a IBP n=71 (61,2)	p
Alergias			
Alergias em geral	34 (75,6)	57 (80,2)	0,546
Alergia alimentar	8 (17,8)	32 (45,1)	0,003
Asma	19 (42,2)	17 (24,0)	0,038
Rinite	23 (51,1)	20 (28,2)	0,013
Dermatite atópica	5 (11,1)	11 (15,5)	0,505
Prematuridade	10 (22,2)	14 (19,7)	0,746
Infecção materna na gestação	12 (26,6)	16 (22,5)	0,612
Tipo de parto			0,270
Normal	15 (33,3)	17 (23,9)	
Cesariana	30(67,7)	54 (76,1)	
Aleitamento materno exclusivo até 6 meses	23 (51,1)	28 (39,4)	0,178
Fórmula infantil em < 6 meses	21 (46,6)	34 (47,9)	0,668
Introdução alimentar em < 6 meses	8 (17,8)	21 (29,6)	0,153
Animais de estimação	18 (40,0)	34 (47,9)	0,405
Uso de antibiótico no primeiro ano de vida	27 (60,0)	47 (66,2)	0,499
Uso de IBP no primeiro ano de vida	4 (8,9)	13 (18,3)	0,162
Uso de antagonista H2 no primeiro ano de vida	12 (26,6)	28 (39,5)	0,159
História familiar de doença alérgica	27 (60,0)	55 (77,5)	0,325
História familiar de doença gastrointestinal	21 (46,7)	36 (50,7)	0,567

FONTE: O autor (2022)

Os achados endoscópicos também foram avaliados entre os dois grupos estudados. A presença de exsudato esbranquiçado ($p=0,006$) demonstrou significância estatística entre os grupos, sugerindo que este achado em esôfago pode caracterizar menor chance de resposta ao tratamento com IBP. Os demais achados endoscópicos isoladamente não demonstraram significância estatística entre os grupos estudados (TABELA 3).

A pontuação média de EREFS (média da soma numérica dos componentes do EREFS) foi de 1,42 em pacientes com EoERIBP e 2,04 em pacientes com EoENRIBP, indicando que pacientes com EoERIBP apresentaram pontuação menor de EREFS, ou seja, há menor número de achados endoscópicos ao diagnóstico ($p=0,012$). A contagem média do número de eosinófilos em esôfago foi de 32,5 para pacientes com EoERIBP e de 40,6 para EoENRIBP ($p=0,181$) (TABELA 3).

TABELA 3 – CARACTERÍSTICAS ENDOSCÓPICAS E HISTOLÓGICAS EM PACIENTES COM ESOFAGITE EOSINOFÍLICA RESPONSIVA E NÃO RESPONSIVA A IBP (N=116)

Características endoscópicas e histológicas n (%)	Pacientes com EoE responsiva a IBP n= 45 (38,8)	Pacientes com EoE não responsiva a IBP n= 71 (61,2)	p
EREFs			
Pontuação (média)	1,42	2,04	0,012
Sem alterações	12 (26,7)	13 (18,3)	0,059
Edema	31 (68,9)	55 (77,5)	0,385
Exsudato esbranquiçado	5 (11,1)	27 (38,1)	0,006
Anéis concêntricos	2 (4,4)	5 (7,0)	0,704
Linhas verticais	17 (37,8)	41 (57,7)	0,056
Estenose	7 (15,6)	5 (7,0)	0,210
Fragilidade de mucosa	1 (2,2)	4 (5,6)	0,647
Histologia			
Número de eosinófilos no esôfago (média de eos/CGA)	32,5	40,6	0,181

FONTE: O autor (2022)

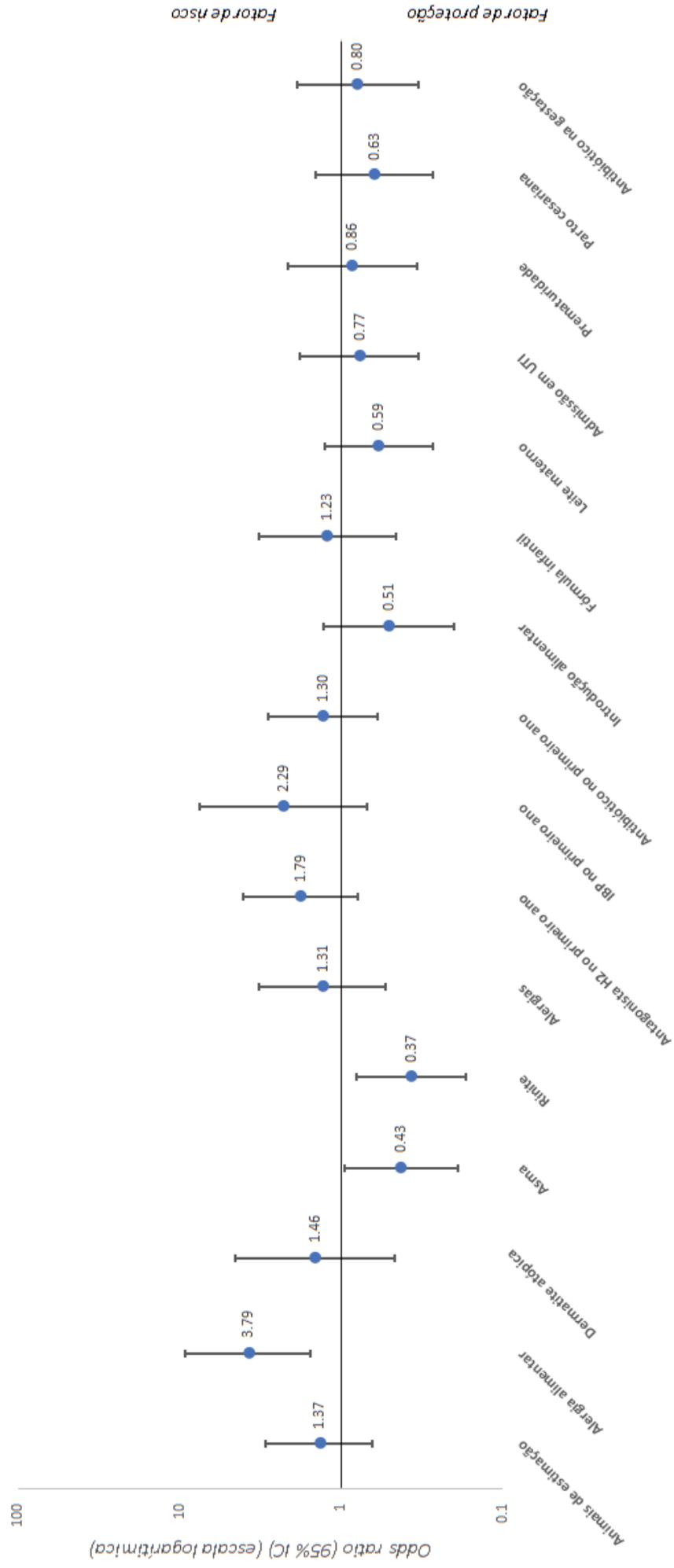
A análise de associação de fatores de início da vida em pacientes com EoERIBP e EoENRIBP evidenciou que pacientes com diagnósticos de asma (OR, 0,43; 95% IC, 0,19-0,96) e rinite (OR, 0,37; 95% IC, 0,17-0,81) demonstraram melhor resposta a IBP. Entretanto, pacientes com alergia alimentar demonstraram 3,79 vezes mais chances de não responder a IBP (OR, 3,79; 95% IC, 1,54-9,29) (GRÁFICO 2).

A análise de fatores pré-natais e periparto como uso de antibiótico pela mãe na gestação (OR, 0,80; 95% IC, 0,33-1,89); nascimento através de cesariana (OR, 0,63; 95% IC, 0,27-1,43); prematuridade (OR, 0,86; 95% IC, 0,34-2,14) e admissão em UTI neonatal (OR, 0,77; 95% IC, 0,33-1,80) não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos (GRÁFICO 2).

O uso de medicações no primeiro ano de vida como antagonistas do receptor H2 de histamina (OR, 1,79; 95% IC, 0,79-4,04), IBP (OR, 2,29; 95% IC, 0,69-7,55) e antibióticos (OR, 1,30; 95% IC, 0,60-2,82); a introdução alimentar em idade < 6 meses (OR, 0,51; 95% IC, 0,20-1,29); o uso de fórmula infantil em idade < 6 meses (OR, 1,23; 95% IC, 0,46-3,25) e o aleitamento materno exclusivo até 6 meses (OR, 0,59; 95% IC, 0,27-1,27) não foram considerados fatores que demonstraram diferença na resposta ou não resposta ao tratamento com IBP (GRÁFICO 2).

Fatores pós-natais incluindo presença de animal de estimação com pelos em casa (OR, 1,37; 95% IC, 0,64-2,93); concomitância com dermatite atópica (OR, 1,46; 95% IC, 0,47- 4,54) e presença de alguma doença alérgica (rinite, asma, dermatite atópica e alergia alimentar) descritas como alergias (OR, 1,31; 95% IC, 0,53-3,22) também não apresentaram associações estatisticamente significativas entre estes grupos (GRÁFICO 2).

GRÁFICO 2 – FATORES DE RISCO E DE PROTEÇÃO PÓS-NATAIS, INTRAPARTO E PRÉ-NATAIS EM PACIENTES COM ESOFAGITE EOSINOFÍLICA RESPONSIVA A IBP (45 PACIENTES) E NÃO RESPONSIVA A IBP (71 PACIENTES)



FONTE: O autor (2022)

5 DISCUSSÃO

Este estudo é o primeiro da América Latina a analisar fatores de risco pré-natais, intra-parto e pós-natais em pacientes portadores de EoE em comparação com grupo controle e entre pacientes com EoERIBP e EoENRIBP.

Foram incluídos 116 pacientes com diagnóstico de EoE, 80 (68,9%) do sexo masculino e 36 (31,1%) do sexo feminino. Cento e dez pacientes (94,8%) são da raça branca. Predominância no sexo masculino e na raça branca foram semelhantes aos dados publicados por outros autores. (FERGUSON, 2018; JENSEN, 2018; GÓMES TORRIJOS, 2017; DHAR, 2022; GREUTER, 2022).

Os sintomas mais comuns em adultos com EoE são disfagia e impactação alimentar. Em crianças os sintomas são inespecíficos incluindo dificuldade alimentar, dor abdominal, vômitos e dificuldade de ganho de peso. Neste estudo os sintomas mais prevalentes de acordo com a idade foram baixo ganho de peso e vômitos em pacientes menores de 2 anos; vômitos em pacientes entre 2 e 5 anos e 11 meses; náusea, vômito e dor abdominal em pacientes com idade entre 6 e 11 anos e 11 meses e dor abdominal em pacientes com idade entre 12 anos a 17 anos e 11 meses. Verificou-se que os sintomas descritos foram semelhantes aos relatados em outros estudos pediátricos conforme faixa etária (FURUTA, 2007, DHAR, 2022).

Ao analisar a presença de comorbidades, verificou-se que 78,4% dos pacientes apresentavam uma ou mais doenças alérgicas. Este achado está em acordo com publicações prévias que descrevem que cerca de 2/3 dos pacientes com EoE apresentam doenças alérgicas (LIACOURAS, 2011; FERGUSON, 2017). Um estudo em pacientes adultos e pediátricos com diagnóstico de EoE descreveu presença de comorbidades atópicas em 43,5% de pacientes, entretanto havia apenas 7 (10,1%) pacientes pediátricos na amostra (GREUTER, 2022).

Os achados endoscópicos característicos de EoE foram avaliados de acordo com o sistema de escores EREFS e constatou-se aspecto normal do esôfago em 13,8% dos pacientes. Um estudo anterior descreveu que 21% das crianças com EoE apresentavam aspecto endoscópico normal, o que reforça a necessidade de biópsias de esôfago quando há sintomas de disfunção

esofagiana (KIM, 2012). Os achados endoscópicos mais prevalentes na primeira EDA, conforme EREFS, evidenciaram predominância do perfil inflamatório incluindo edema, linhas verticais e exsudatos esbranquiçados, o que corrobora com outros estudos anteriores em pacientes pediátricos. (VIEIRA, 2019; DELLON, 2022; FERGUSON, 2018; BOLTON, 2018; GÓMES TORRIJOS, 2017).

A análise de associação de fatores pós-natais, intraparto e pré-natais em pacientes com diagnóstico de EoE e pacientes do grupo controle demonstrou que alergia alimentar; dermatite atópica; asma; presença de quaisquer doenças alérgicas; uso de medicações no primeiro ano de vida como antagonistas de receptor H2 de histamina, IBP e antibióticos; admissão em UTI neonatal e prematuridade apresentaram associação positiva com desenvolvimento de EoE.

Um estudo que comparou 25 pacientes com EoE e 60 pacientes de grupo controle também demonstrou que o grupo com EoE fez mais uso de antibióticos no primeiro ano de vida (OR, 4,17, 1,56-11,16) e que estes pacientes haviam nascido mais frequentemente através de cesariana (OR, 2,94, 1,15-7,48) (RADANO, 2014). Nascimento por cesariana (OR, 1,77; 95% IC, 1,01-3,09) também foi considerado fator de risco para o desenvolvimento de EoE na infância em estudo pediátrico (JENSEN, 2018). No presente estudo, nascimento por cesariana apresentou 1,34 vezes mais chances de desenvolvimento de EoE, contudo este dado não foi considerado estatisticamente significativo entre os grupos (1,34; 95% IC, 0,38-0,71)

Em pacientes adultos com diagnóstico de EoE também foi descrita maior chance para desenvolvimento da enfermidade em pacientes que haviam sido admitidos em UTI neonatal ao nascimento (OR, 4,00; 95% IC, 1,01-15,90) e que fizeram uso de antibióticos na infância (OR, 4,64; 95% IC, 1,63-13,20) (DELLON, 2021). Tais dados reforçam a hipótese de que o uso de antibiótico em início de vida pode comprometer o equilíbrio do microbioma intestinal imaturo com desenvolvimento inadequado do sistema imunológico (VOTTO, 2020).

Um estudo em 1410 pacientes pediátricos também demonstrou que o uso de antagonistas dos receptores H2 de histamina antes dos 6 meses de vida (OR, 1,64; 95% IC, 1,27-2,13); o uso de antibióticos (OR, 1,31; 95% IC, 1,10-1,56); a prematuridade (OR, 1,46; 95% IC, 1,12-1,89); o uso de IBP (OR, 2,73; 95% IC, 1,93-3,88) e a alergia à proteína do leite de vaca (OR, 2,37; 95% IC, 1,26-4,44)

foram considerados fatores de risco para desenvolvimento de EoE (WITMER, 2018).

Animais de estimação com pelos em domicílio antes do diagnóstico e aleitamento materno exclusivo até 6 meses de vida foram considerados fatores protetores para desenvolvimento de EoE. O fato de o aleitamento materno ter sido considerado fator protetor, reforça o conceito de que o leite humano contém propriedades imunológicas antialérgicas, sendo fundamental para o desenvolvimento adequado da microbiota intestinal (VOTTO, 2020).

Um estudo pediátrico também demonstrou que uso de antibióticos (OR, 2,30; 95% IC, 1,21-4,38) e de supressores de ácido na infância (OR, 7,41, 95% IC, 4,00-13,74) foram associados a maior chance de desenvolvimento de EoE e que o fato de ter cachorro ou gato em casa antes do diagnóstico também foi inversamente associada ao desenvolvimento da enfermidade (OR, 0,58; 95% IC, 0,34-0,97) (JENSEN, 2018). Estudo em pacientes com asma, rinite alérgica e dermatite atópica descreveu que a presença de animais com pelos em domicílio ao nascimento pode desencadear mecanismo de tolerância para doenças alérgicas devido à exposição microbiana e hipótese de higiene (HESSELMAR, 2018).

A análise de fatores de risco entre os pacientes com EoERIBP e EoENRIBP demonstrou que pacientes com diagnóstico de asma e rinite tiveram maior chance de resposta ao tratamento com IBP. Ressalta-se que os pacientes com asma e rinite estavam em uso de corticóide nasal ou inalatório e apresentavam sintomas de disfunção esofágica e eosinofilia esofágica na primeira EDA. O corticóide inalatório pode ser parcialmente deglutido com possível efeito tópico no esôfago e apresenta alguma biodisponibilidade sistêmica (HOSSNY, 2016). Portanto, acredita-se que a melhor resposta ao IBP pode ter ocorrido devido à exposição a outra modalidade de tratamento, o IBP, concomitantemente ao uso do corticóide.

A presença de exsudato esbranquiçado foi mais frequente nos pacientes com EoENRIBP em comparação aos pacientes com EoERIBP sugerindo que pacientes que apresentam estes achados endoscópicos em esôfago podem apresentar menor chance de resposta ao tratamento com IBP. Estes achados podem ser considerados importantes para a melhor escolha de modalidade terapêutica já no início do tratamento. Os resultados diferem de estudo com

pacientes adultos que descreveu diferenças para edema (0,0% vs. 17%, $p=0,040$) e linhas verticais (58% vs. 92%, $p=0,008$) ao comparar pacientes com e sem resposta ao tratamento com IBP (DELLON, 2013).

A única característica clínica que demonstrou associação com ausência de resposta ao tratamento com IBP em nosso estudo foi a presença atual ou prévia de alergia alimentar. A ausência de diferença estatística entre as demais características clínicas entre os grupos reforça o conceito de que o IBP deve ser considerado uma modalidade terapêutica para EoE e que a resposta ou não resposta ao tratamento, não pode ser considerada para excluir o diagnóstico da enfermidade (DHAR, 2022). Estudo brasileiro descreveu que não houve diferença estatística para idade, sexo, doenças atópicas, sintomas e achados endoscópicos em pacientes com EoERIBP e EoENRIBP (GONÇALVES, 2018).

Entre as limitações deste estudo, destaca-se o fato de ser retrospectivo, impossibilitando a coleta de dados de pacientes com diagnóstico de EoE cujos prontuários não apresentavam informações completas. Todavia apesar de ser retrospectivo, foram incluídos pacientes com diagnóstico de EoE, cuidadosamente selecionados de acordo com os critérios diagnósticos atuais. Para caracterização de um grupo homogêneo, os pacientes do grupo controle foram selecionados do mesmo banco de dados de pacientes, ou seja, realizaram EDA e fizeram acompanhamento clínico no serviço.

Este estudo é relevante devido à avaliação de diversos dados em um único estudo em pacientes com EoE pediátrica. Características clínicas (gestacionais, periparto e pós-natais), dados endoscópicos e histológicos foram avaliados em todos os participantes da pesquisa.

5 CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

Este estudo demonstrou que as manifestações clínicas e endoscópicas dos pacientes com diagnóstico de EoE foram similares às descrições previamente publicadas na literatura.

A comparação de pacientes do grupo EoE e grupo controle demonstrou diferença significativa na frequência de fatores de risco ou proteção no início de vida, evidenciando que animais de estimação com pelos em domicílio antes do diagnóstico e leite materno exclusivo até 6 meses de vida foram considerados fatores protetores para o aparecimento da enfermidade. Por outro lado, fatores como doença alérgica, alergia alimentar, dermatite atópica, asma, admissão em UTI neonatal, prematuridade e o uso de medicações (antagonistas do receptor H2 de histamina, IBP e antibióticos) no primeiro ano de vida demonstraram associação positiva com maior risco de desenvolvimento de EoE.

Ao comparar os pacientes com EoERIBP e EoENRIBP, verificou-se que não houve diferença significativa na exposição a fatores perinatais. Nestes grupos, os diagnósticos prévio e atual de alergia alimentar foram significativamente associados à ausência de resposta ao IBP em pacientes com EoE. Pacientes com menor pontuação de EREFS apresentaram melhor resposta ao IBP e aqueles que apresentaram exsudatos esbranquiçados em esôfago demonstraram pouca resposta ao IBP.

O entendimento e reconhecimento das possíveis diferenças entre os pacientes com EoERIBP e EoENRIBP pode auxiliar na melhor escolha do tratamento desde o início do acompanhamento clínico, uma vez que o uso de IBP atualmente é considerado como uma opção de modalidade terapêutica.

Este estudo teve a finalidade de trazer mais informações sobre pacientes pediátricos com EoE em população brasileira. Conhecimento de fatores de risco gestacionais e de primeira infância, quadro clínico de acordo com faixa etária e achados endoscópicos e histológicos de pacientes com EoE podem auxiliar o melhor entendimento do fenótipo da doença e adequada escolha da melhor modalidade terapêutica individualizada para os pacientes.

REFERÊNCIAS

ALEXANDER, E. S.; MARTIN, L. J.; COLLINS, M. H.; et al. 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, 2014. Elsevier Ltd. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.021>

ARIAS, Á.; GONZÁLEZ-CERVERA, J.; TENIAS, J. M.; LUCENDO, A. J. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: A systematic review and meta-analysis. **Gastroenterology**, v. 146, n. 7, p. 1639–1648, 2014. Elsevier, Inc. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.02.006>

ARIAS, A.; PÉREZ-MARTÍNEZ, I.; TENÍAS, J. M.; LUCENDO, A. J. Systematic review with meta-analysis: The incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 43, n. 1, p. 3–15, 2016.

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 Prático de Atualização. **Sociedade Brasileira de Pediatria**, v. 3, n. 1c, p. 5–10, 2018. Disponível em: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/20035g-GPA - Esofaqite Eosinofilica final-marco.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/20035g-GPA_-_Esofaqite_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. Elsevier Inc. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.05.038>

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.; SPECK, O.; WOODWARD, K.; et al. Clinical and Endoscopic Characteristics do Not Reliably Differentiate PPI-Responsive Esophageal Eosinophilia and Eosinophilic Esophagitis in Patients Undergoing Upper Endoscopy: A Prospective Cohort Study. **American Journal of Gastroenterology**, v. 108, n. 12, p. 1854–1860, 2013.

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.

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. 1, p. 679-692, 2013.

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.; SHAHEEN, O.; KOUTLAS, N. T.; et al. Early life factors are associated with risk for eosinophilic esophagitis diagnosed in adulthood. **Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus**, v. 34, n. 2, p. 1–6, 2021.

DELLON, E. S.; KHOURY, P.; MUIR, A. B.; et al. A Clinical Severity Index for Eosinophilic Esophagitis: Development, Consensus, and Future Directions. **Gastroenterology**, p. 1–18, 2022. AGA Institute. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.03.025>

DHAR, A.; HABOUBI, H. N.; ATTWOOD, S. E.; et al. British Society of Gastroenterology (BSG) and British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (BSPGHAN) joint consensus guidelines on the diagnosis and management of eosinophilic oesophagitis in children and adults. **Gut**, p. 1–29, 2022.

DOWLING, P. J.; NEUHAUS, H.; POLK, B. I. The Role of the Environment in Eosinophilic Esophagitis. **Clinical Reviews in Allergy and Immunology**, v. 57, n. 3, p. 330–339, 2019.

FERGUSON, A. E.; MUKKADA, V. A.; FULKERSON, P. C. Pediatric Eosinophilic Esophagitis Endotypes: Are We Closer to Predicting Treatment Response? **Clinical Reviews in Allergy and Immunology**, v. 55, n. 1, p. 43–55, 2018. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*.

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**, v. 95, n. 3, p. 275–281, 2019. Sociedade Brasileira de Pediatria. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpdp.2018.06.021>

FRANCIOSI, J. P.; MOUGEY, E. B.; DELLON, E. S.; et al. Proton Pump Inhibitor Therapy for Eosinophilic Esophagitis: History, Mechanisms, Efficacy, and Future Directions. **Journal of Asthma and Allergy**, v. 15, n. February, p. 281–302, 2022.

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 Gastroenterol. **Gastroenterology**, v. 133, n. 4, p. 1342–1363, 2007.

FURUTA, G. T.; STRAUMANN, A. Review article: The pathogenesis and management of eosinophilic oesophagitis. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 24, n. 2, p. 173–182, 2006.

GABRYSZEWSKI, S. J.; DUDLEY, J.; GRUNDMEIER, R. W.; HILL, D. A. Early-life environmental exposures associate with individual and cumulative allergic morbidity. **Pediatric Allergy and Immunology**, 2021.

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.; SÁNCHEZ MIRANDA, P.; DONADO PALENCIA, P.; et al. Eosinophilic esophagitis: Demographic, clinical, endoscopic, histologic, and atopic characteristics of children and teenagers in a region in central Spain. **Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology**, v. 27, n. 2, p. 104–110, 2017.

GONÇALVES, L. O.; LOPES, M. M. N. R.; REZENDE, E. R. M. A.; et al. Incidence of childhood eosinophilic esophagitis in central Brazil: How many are we missing? **Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology**, v. 28, n. 4, p. 241–245, 2018.

GONSALVES, N. P.; ACEVES, S. S. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 145, n. 1, p. 1–7, 2020. Elsevier Inc. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.11.011>

GONZÁLEZ-CERVERA, J.; ARIAS, A.; REDONDO-GONZALÉZ, O.; et al. Association between atopic manifestations and eosinophilic esophagitis: A systematic review and meta-analysis. **Annals of Allergy Asthma and Immunology**, v. 118, n. 5, p 582-590, 2017.

GREUTER, T.; HIRANO, I.; DELLON, E. S. Emerging therapies for eosinophilic esophagitis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 145, n. 1, p. 38–45, 2020. Elsevier Inc. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.10.027>.

GREUTER, T.; STRAUMANN, A.; FERNANDEZ-MARRERO, Y.; et al. Characterization of eosinophilic esophagitis variants by clinical, histological, and molecular analyses: A cross-sectional multi-center study. **Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology**, 2022. doi: 10.1111/all.15233. Online ahead of print.

HESELMAR, B.; HICKE-ROBERTS, A.; LUNDELL, A. C.; et al. Pet-keeping in early life reduces the risk of allergy in a dose-dependent fashion. **Plos One**, v. 13, n. 12, 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208472>

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.

HIRANO, I.; DELLON, E. S.; HAMILTON, J. D.; et al. Efficacy of Dupilumab in a Phase 2 Randomized Trial of Adults With Active Eosinophilic Esophagitis. **Gastroenterology**, v. 158, n. 1, p. 111- 122.e10, 2020. Elsevier, Inc. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.09.042>.

HOSSNY, E.; ROSARIO, N.; LEE, B. W.; et al. The use of inhaled corticosteroids in pediatric asthma : update. **World Allergy Organization Journal**, v. 9, p. 26, 2016.

JENSEN, E. T.; KAPPELMAN, M. D.; KIM, H. P.; et al. Early life exposures as risk factors for pediatric eosinophilic esophagitis. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 57, n. 1, p. 67–71, 2013.

JENSEN, E. T.; DELLON, E. S. Environmental factors and eosinophilic esophagitis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 142, n. 1, p. 32–40, 2018. Elsevier Inc. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.04.015>

JENSEN, E. T.; KUHL, J. T.; MARTIN, L. J.; et al. Prenatal, intrapartum, and postnatal factors are associated with pediatric eosinophilic esophagitis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 141, n. 1, p. 214–222, 2018. Elsevier Inc. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2017.05.018>

KAGALWALLA, A. F.; SHAH, A.; LI, B. U. K.; et al. Identification of specific foods responsible for inflammation in children with eosinophilic esophagitis successfully treated with empiric elimination diet. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 53, n. 2, p. 145–149, 2011.

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.e7, 2017.

KANIKOWSKA, A.; HRYHOROWICZ, S.; RYCHTER, A. M.; et al. Immunogenetic, molecular and microbiotic determinants of eosinophilic esophagitis and clinical practice—a new perspective of an old disease. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 19, 2021.

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.; VANCE, R.B.; SHAHEEN, N.J.; et al. The prevalence and diagnostic utility of endoscopic features of eosinophilic esophagitis: a meta-analysis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v.10, 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.

KONIKOFF, M. R.; NOEL, R. J.; BLANCHARD, C.; et al. A Randomized, Double-

Blind, Placebo-Controlled Trial of Fluticasone Propionate for Pediatric Eosinophilic Esophagitis. **Gastroenterology**, v. 131, n. 5, p. 1381–1391, 2006.

KUHN, B. R.; YOUNG, A. J.; JUSTICE, A. E.; et al. Infant acid suppression use is associated with the development of eosinophilic esophagitis. **Diseases of the Esophagus**, v. 33, n. 10, p. 1–4, 2020.

KWON, J. W.; KIM, B. J.; SONG, Y.; et al. Changes in the prevalence of childhood asthma in Seoul from 1995 to 2008 and its risk factors. **Allergy, Asthma and Immunology Research**, v. 3, n. 1, p. 27–33, 2010.

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. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.02.040>

LIACOURAS, C. A.; SPERGEL, J. M.; RUCHELLI, E.; et al. Eosinophilic esophagitis: A 10-year experience in 381 children. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 3, n. 12, p. 1198–1206, 2005.

LUCENDO, A. J.; ARIAS-GONZÁLEZ, L.; MOLINA-INFANTE, J.; et al. Systematic review: health-related quality of life in children and adults with eosinophilic oesophagitis—instruments for measurement and determinant factors. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 46, n. 2, p. 96–105, 2017.

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.

MCGOWAN, E. C.; ACEVES, S. S. Noninvasive tests for eosinophilic esophagitis: Ready for use? **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, v. 129, n. 1, p. 27–34, 2022. Elsevier Inc. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.10.025>.

MOLINA-INFANTE, J.; LUCENDO, A. J. Proton Pump Inhibitor Therapy for Eosinophilic Esophagitis: A Paradigm Shift. **American Journal of Gastroenterology**, v. 112, n. 12, p. 1770–1773, 2017. Nature Publishing Group. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2017.404>

MOLINA-INFANTE, J.; ARIAS, Á.; ALCEDO, J.; et al. **Step-up empiric elimination diet for pediatric and adult eosinophilic esophagitis: The 2-4-6 study**. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology, 2018.

MOLINA-INFANTE, J.; LUCENDO, A. J. Dietary therapy for eosinophilic esophagitis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 142, n. 1, p. 41–47, 2018. Elsevier Inc. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.02.028>

O'SHEA, K. M.; ACEVES, S. S.; DELLON, E. S.; et al. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. **Gastroenterology**, v. 154, n. 2, p. 333–345, 2018. Elsevier, Inc. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.06.065>

MURALI, A. R.; GUPTA, A.; ATTAR, B. M.; et al. Topical steroids in eosinophilic esophagitis: Systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. **Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)**, v. 31, n. 6, p. 1111–1119, 2016.

RADANO, C. M.; YUAN, Q.; KATZ, A.; et al. Cesarean section and antibiotic use found to be associated with eosinophilic esophagitis. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, v.2, n. 4, p. 475-477, 2014.

RAWLA, P.; SUNKARA, T.; THANDRA, K. C.; et al. Efficacy and Safety of Budesonide in the Treatment of Eosinophilic Esophagitis: Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Non-Randomized Studies. **Drugs in R and D**, v. 18, n. 4, p. 259–269, 2018. Springer International Publishing. Disponível em:

ROTHENBERG, M. E.; SPERGEL, J. M.; SHERRILL, J. D.; et al. Common variants at 5q22 associate with pediatric eosinophilic esophagitis. **Nature Genetics**, v. 42, n. 4, p. 289–291, 2010.

SALVATORE, S. Eosinophilic esophagitis: when pathologists make the difference. **Jornal de Pediatria**, v. 98, n. 1, p. 1–3, 2022. Elsevier Editora Ltda. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2021.08.001>.

SHERRILL, J. D.; ROTHENBERG, M. E. Genetic dissection of eosinophilic esophagitis provides insight into disease pathogenesis and treatment strategies. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 128, n. 1, p. 23–32, 2011. Elsevier Ltd. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.03.046>

SCHOEPFER, A. M.; GONSALVES, N.; BUSSMANN, C.; et al. Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: Effectiveness, safety, and impact on the underlying inflammation. **American Journal of Gastroenterology**, v. 105, n. 5, p. 1062–1070, 2010.

SYVERSON, E. P.; HAIT, E. Therapies for Patients With Eosinophilic. **Gastroenterology & Hepatology**, v. 18, n. 4, p. 207–212, 2022.

VIEIRA, G. G.; RIBEIRO, L. B. M.; TRUPPEL, S. K.; et al. Endoscopic and histological characteristics in patients with eosinophilic esophagitis responsive and non-responsive to proton pump inhibitors. **Jornal de Pediatria**, 29 de maio de 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2019.05.005>

VIEIRA, M. C.; GUGELMIN, E. S.; PERCICOTE, A. P.; et al. Intra- and interobserver agreement of histopathological findings in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. **Jornal de Pediatria**, 2021.

VOTTO, M.; MARSEGLIA, G. L.; DE FILIPPO, M.; et al. Early Life Risk Factors in Pediatric EoE: Could We Prevent This Modern Disease? **Frontiers in Pediatrics**, v. 8, n. May, p. 1–10, 2020.

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.

WITMER, C. P.; SUSI, A.; MIN, S. B.; et al. Early infant risk factors for pediatric eosinophilic esophagitis. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 67, n. 5, p. 610–615, 2018.

ANEXO 1 - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS – ESOFAGITE EOSINOFILICA

Nome: _____ DN: ___/___/___
 Sexo: _____ Raça: _____ Data do diagnóstico: ___/___/___
 nº prontuário: _____

Sintomas iniciais:

- () assintomático () dor abdominal () recusa alimentar
 () dor retroesternal () pirose () baixo ganho de peso
 () disfagia () impactação alimentar
 () náusea () regurgitação ou vômito
 () outros: _____

Alergias atuais e prévias:

- () rinite () asma () dermatite atópica
 () anafilaxia () Alergia alimentar Qual: _____

Comorbidades:

- () atresia de esôfago () doença celíaca () TDAH
 () doença de Crohn () retocolite ulcerativa () autismo
 () paralisia cerebral () hepatite autoimune () DM tipo 1
 () doenças do tecido conjuntivo () hérnia de hiato () hiperIgE

Cirurgias gastrointestinais prévias: _____

Gastrostomia: () atual () prévia () não

Ao diagnóstico: **Peso:** _____ **Estatura:** _____ **IMC:** _____

Antecedentes:

Infecção materna ou febre na gestação: () sim () não () não sabe
 Se sim, qual infecção? _____ Antibiótico na gestação: () sim () não
 Parto: () vaginal () cesariano Idade gestacional: _____ semanas
 UTI neonatal: () sim () não Tempo: _____ dias

Aleitamento materno: () sim () não Idade de LM exclusivo: _____ meses

Idade de início: fórmula infantil: _____ meses

Alimentação complementar: _____ meses

Medicações no 1º ano de vida:

Antibióticos: () sim () não () não sabe

Motivo: _____

Inibidor de bomba de próton: () sim () não () não sabe

Antagonista de receptor H2: () sim () não () não sabe

História familiar (mãe, pai e irmãos):

- gastrointestinal:

() doença celíaca () DRGE () RCU () gastrite

() Doença de Crohn () Ca gastrointestinal () EoE

- alergias:

() rinite () asma () dermatite atópica

() anafilaxia () Alergia alimentar Qual: _____

Pets (cachorro ou gato) antes do diagnóstico: () sim () não

IBP antes do diagnóstico (1ª EDA): () sim () não

Dados endoscópicos e histológicos - 1ª endoscopia:

Data: ____ / ____ / _____

Achados endoscópicos:

() normal () esofagite () gastrite () duodenite

Outros: _____

Escala de referência endoscópica para EoE (EREFS) -

() edema (0-1) () exsudato esbranquiçado (0-2)

() anéis concêntricos (0-3) () linhas verticais (0-1)

() calibre (0-1) () estenose (0-1) () fragilidade (0-1)

Pontuação EREFS: _____

Biópsia - achados histológicos:

() normal () esofagite () gastrite - () H. pylori
 () duodenite

- nº de eosinófilos: Esôfago médio: _____ Esôfago distal: _____
 Estômago: _____ Intestino delgado: _____

Tratamento após 1ª EDA: _____

2ª endoscopia:

Data: ____/____/____ **Tempo após 1ª EDA:** _____ meses

Achados endoscópicos:

() normal () esofagite () gastrite () duodenite
 Outros: _____

Escala de referência endoscópica para EoE (EREFS):

() edema (0-1) () exsudato esbranquiçado (0-2)
 () anéis concêntricos (0-3) () linhas verticais (0-1)
 () calibre (0-1) () estenose (0-1) () fragilidade (0-1)

Pontuação EREFS: _____

Biópsia - achados histológicos:

() normal () esofagite () gastrite - () H. pylori
 () duodenite

- nº de eosinófilos: Esôfago médio: _____ Esôfago distal: _____
 Estômago: _____ Intestino delgado: _____

Tratamento após 2ª EDA: _____

**ANEXO 2 - INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS –
DO GRUPO CONTROLE**

Nome: _____ **DN:** ___/___/___

Sexo: _____ **Raça:** _____ **Data da EDA:** ___/___/___

Nº prontuário: _____

Sintomas iniciais antes da EDA:

- () assintomático () dor abdominal () recusa alimentar
 () dor retroesternal () pirose () baixo ganho de peso
 () disfagia () impactação alimentar
 () náusea () regurgitação ou vômito
 () outros: _____

Alergias atuais e prévias:

- () rinite () asma () dermatite atópica
 () anafilaxia () APLV/alergia alimentar Qual: _____

Comorbidades:

- () atresia de esôfago () doença celíaca () TDAH
 () doença de Crohn () retocolite ulcerativa () autismo
 () paralisia cerebral () hepatite autoimune () hernia de hiato
 () doenças do tecido conjuntivo () DM tipo 1 () hiperIgE

Cirurgias gastrointestinais prévias: _____

Gastrostomia: () atual () prévia () não

Na consulta antes da EDA: Peso: _____ **Estatura:** _____ **IMC:** _____

Antecedentes:

Infecção materna ou febre na gestação: () sim () não () não sabe
 Se sim, qual infecção? _____ Antibiótico na gestação: () sim () não
 Parto: () vaginal () cesariano Idade gestacional: _____ semanas
 UTI neonatal: () sim () não Tempo: _____ dias

Aleitamento materno: () sim () não Idade de LM exclusivo: _____ meses
 Idade de início: fórmula infantil: _____ meses Alimentação complementar: _____ meses

Medicações no 1º ano de vida:

Antibióticos: () sim () não () não sabe

Motivo: _____

Inibidor de bomba de próton: () sim () não () não sabe

Antagonista de receptor H2: : () sim () não () não sabe

História familiar (mãe, pai e irmãos):

- gastrointestinal:

() doença celíaca () DRGE () RCU () gastrite

() Doença de Crohn () Ca gastrointestinal () EoE

- alergias:

() rinite () asma () dermatite atópica

() anafilaxia () APLV/alergia alimentar

Qual: _____

Pets (cachorro ou gato) antes do diagnóstico: () sim () não

IBP até 12 meses antes da 1ª EDA: () sim () não

Dados endoscópicos e histológicos - 1ª endoscopia:

Data: ____ / ____ / _____

Achados endoscópicos:

() normal () esofagite () gastrite () duodenite

Outros: _____

Escala de referência endoscópica para EoE (EREFS) -

() edema (0-1) () exsudato esbranquiçado (0-2) () anéis concêntricos (0-3) () linhas verticais (0-1) () calibre (0-1) () estenose (0-1) () fragilidade (0-1)

Pontuação EREFS: _____

Biópsia - achados histológicos:

() normal () esofagite () gastrite - () H. pylori ()
duodenite

- nº de eosinófilos: Esôfago médio: _____ Esôfago distal: _____

Estômago: _____ Intestino delgado: _____

Tratamento após 1ª EDA: _____