



Esofagite eosinofílica: um conceito em evolução?

Eosinophilic esophagitis: an evolving concept?

Fernanda Marcelino da Silva Veiga¹, Ana Paula Beltran Moschione Castro¹,
Cristiane de Jesus Nunes dos Santos¹, Mayra de Barros Dorna¹, Antonio Carlos Pastorino¹

RESUMO

O objetivo deste artigo é revisar a literatura dos últimos 10 anos sobre esofagite eosinofílica (EoE) e descrever os conceitos atuais da doença em seus aspectos de definição, fisiopatologia, fatores de risco, quadro clínico, diagnóstico e tratamento. Foram pesquisados artigos na base de dados do PubMed, do Bireme/LILACS e do SciELO, nos últimos 10 anos. Os critérios para a inclusão dos artigos foram: (a) publicação nos últimos 10 anos, (b) artigos originais, (c) apenas humanos, (d) artigos de revisão, (e) diretrizes. Os critérios de exclusão foram: (a) artigos que não continham como tema principal a EoE, (b) artigos repetidos, (c) descrição de casos, (d) artigos com abordagem muito específicas para tratamento e diagnóstico. Foi realizada leitura dos resumos por dois pesquisadores, e posterior seleção dos artigos completos para a leitura. Foram acrescentados estudos que aprofundavam aspectos cruciais da revisão, sendo incluídos, ao todo, 3 consensos, 35 estudos e 3 artigos de revisão, que constituíram o total de artigos analisados. A conclusão é de que a EoE é uma doença crônica, cujos aspectos clínicos são fundamentais para a suspeita diagnóstica, mas requer a associação de achados endoscópicos e histológicos para sua confirmação. Na última década, houve modificações significativas nos critérios diagnósticos e algumas novas recomendações no tratamento, mas que necessitam uma observação em longo prazo.

Descritores: Esofagite eosinofílica, diagnóstico, patologia, tratamento farmacológico.

ABSTRACT

The objective of this paper was to review literature on eosinophilic esophagitis (EoE) published over the last 10 years and to describe current disease concepts related to definition, pathophysiology, risk factors, clinical presentation, diagnosis and treatment. We searched the PubMed, Bireme/LILACS and SciELO databases for articles published in the last 10 years. The following inclusion criteria were used to select articles: (a) publication in the last 10 years; (b) original articles; (c) studies with humans only; (d) review articles; (e) guidelines. Exclusion criteria were: (a) articles that did not have EoE as the main subject; (b) repeated articles; (c) case reports; (d) articles addressing a very specific treatment or diagnostic technique. Abstracts were screened by two investigators, and articles meeting the criteria were selected for full-text reading. Any relevant studies addressing crucial aspects of the review were added to the sample, resulting in a total of 3 consensus articles, 35 original articles, and 3 review articles. The review showed that EoE is a chronic disease in which clinical aspects are essential for diagnostic suspicion, but associated endoscopic and histological findings are required to confirm diagnosis. Over the last 10 years, significant changes were observed in diagnostic criteria, and some new treatment recommendations emerged, however still requiring long-term follow-up.

Keywords: Eosinophilic esophagitis, diagnosis, pathology, therapeutics.

1. Instituto da Criança - Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), Unidade de Alergia e Imunologia - São Paulo, SP, Brasil.

Submetido em: 29/08/2017, aceito em: 02/10/2017.

Arq Asma Alerg Imunol. 2017;1(4):363-72.

Introdução

A esofagite eosinofílica (EoE) foi descrita pela primeira vez em 1978 por Landres e cols.¹, e, desde 1993, é reconhecida como uma doença, porém somente nos últimos 10 anos houve aumento de publicações sobre o tema².

Sua prevalência vem aumentando principalmente em países ocidentalizados e áreas geográficas com maior desenvolvimento socioeconômico, e pode afetar indivíduos de todas as idades e raças, sendo mais frequente em caucasianos, do sexo masculino, e está fortemente associada a outras doenças atópicas³⁻⁸.

Trata-se de uma condição inflamatória crônica do esôfago, caracterizada por infiltração significativa e isolada de eosinófilos na mucosa esofágica associada a sintomatologia clínica de disfunção desse órgão. A EoE é uma importante causa de disfagia e impactação alimentar em adultos, sendo considerada a segunda causa mais comum de esofagite crônica, após o refluxo gastroesofágico⁹.

O diagnóstico de EoE baseia-se principalmente nos sintomas clínicos, na avaliação endoscópica, incluindo a histologia e na exclusão de outras doenças que possam acarretar eosinofilia esofágica¹⁰. O tratamento envolve o controle da inflamação eosinofílica e, neste contexto, a corticoterapia deglutida e restrições dietéticas são as principais alternativas disponíveis¹¹.

Embora o conhecimento sobre EoE tenha aumentado rapidamente, as dificuldades em relação ao seu diagnóstico, tratamento e evolução vem gerando inúmeras diretrizes.

O objetivo deste trabalho é revisar a literatura dos últimos 10 anos sobre EoE, e descrever os conceitos atuais da doença em seus aspectos de definição, fisiopatologia, fatores de risco, quadro clínico, diagnóstico e tratamento.

Metodologia

Trata-se de uma revisão não sistemática sobre EoE, onde inicialmente foram pesquisados artigos na base de dados do PubMed, do Bireme/LILACS e do SciELO, nos últimos 10 anos (2007-2017). A busca foi realizada por dois autores (FM e ACP) em momentos diferentes, em inglês e português. Foram utilizados os seguintes descritores, palavras e combinações para a busca de dados: *Eosinophilic Esophagitis; guidelines*. Foram acrescentados estudos que aprofundavam

aspectos cruciais da revisão, sendo incluídos ao todo 3 consensos, 35 estudos e 3 artigos de revisão, que complementaram a descrição.

Os critérios para a inclusão dos artigos foram (a) publicação nos últimos 10 anos; (b) artigos originais; (c) apenas humanos; (d) artigos de revisão; (e) diretrizes. Os critérios de exclusão foram (a) artigos que não continham como tema principal a esofagite eosinofílica; (b) artigos repetidos; (c) descrição de casos; (d) artigos com abordagem muito específicas para tratamento e diagnóstico. Durante as fases da busca, procedeu-se a análise dos títulos com conseqüente retirada das duplicatas e a leitura dos resumos, sendo, assim, realizada a seleção dos artigos completos para leitura, e, por fim, a seleção dos artigos para serem incluídos na revisão.

As diretrizes para a doença foram também incluídas, e originalmente escritas em 2007 e atualizadas em 2011 e em 2017^{10,12,13}.

A seguir serão apresentados e discutidos os seguintes tópicos em relação à EoE: definição, fisiopatologia, quadro clínico, diagnóstico, tratamento e conclusão.

Definição

A EoE é atualmente definida como uma “doença crônica, esofágica, imunológica e/ou antígeno-mediada, caracterizada clinicamente por sintomas relacionados à disfunção esofágica e histologicamente por inflamação predominante de eosinófilos”. É também uma doença onde as informações clínicas e patológicas devem ser consideradas em conjunto, sem nenhum destes parâmetros interpretados isoladamente. É importante destacar que a EoE é classicamente definida como uma doença exclusivamente esofágica, e o achado de eosinófilos em grande quantidade em outros sítios do trato gastrointestinal nos remete a outras doenças¹¹.

Por esta definição, fica claro que não se trata apenas de um infiltrado eosinofílico no esôfago, pois o aumento da infiltração epitelial do esôfago por eosinófilos pode estar presente em diversas doenças. Portanto, este aumento requer interpretação no contexto clínico em que foi obtido, e isoladamente não define EoE¹⁴. Uma série de outras doenças com características clínicas e histológicas distintas também têm sido associadas à eosinofilia esofágica (Tabela 1).

Em resumo: a EoE é uma doença crônica, recidivante, imunológica e/ou antígeno mediada que

acomete somente o esôfago. A doença deve levar em conta as alterações clínicas e patológicas em conjunto.

Tabela 1

Diagnóstico diferencial das doenças associadas a eosinofilia esofágica^{10,12}

Doença eosinofílica gastrointestinal
Doença celíaca
Doença de Crohn
Infecções
Síndrome hipereosinofílica
Acalasia
Hipersensibilidade a medicamentos
Vasculite
Pênfigo
Doença do tecido conjuntivo

Adaptado de Furuta GT et al., 2007¹² e Liacouras CA et al., 2011¹⁰.

Fisiopatologia

Embora não se tenha exatamente definidas as causas da gênese da EoE, sabe-se que ocorre uma interação entre as características genéticas e os fatores ambientais de cada paciente. O nascimento por cesariana, parto prematuro, exposição aos antibióticos durante a infância, alergia alimentar, falta de aleitamento materno, permanência em uma área de menor densidade populacional e a falta de exposição precoce aos micróbios têm sido associados à esofagite eosinofílica, conferindo a essa doença uma “assinatura” epigenética^{15,16}.

Entre as alterações genéticas possíveis, destaca-se o polimorfismo de um único nucleotídeo no gene CCL26¹⁷. O gene que codifica a eotaxina-3, também conhecido como CCL26, é altamente expresso em pacientes com EoE comparado com indivíduos saudáveis. A eosinofilia e mastocitose tecidual estão fortemente associadas aos níveis de RNAm, e de proteína de eotaxina-3 esofágicos. Além disso, o polimorfismo de um único nucleotídeo no gene da eotaxina-3 em humanos foi associado com susceptibilidade à doença. Em contrapartida, murinos deficientes no receptor de eotaxina (também conhecido como CCR3) foram protegidos da EoE experimental. Estes resultados implicam que a eotaxina-3 é uma molécula efetora para EoE e se relaciona à patogênese da doença¹⁷, sendo altamente expressa em células epiteliais esofágicas de pacientes afetados e desempenha um papel importante na quimiotaxia de eosinófilos^{18,19}.

Na análise histopatológica existe, em geral, um infiltrado inflamatório crônico que inclui eosinófilos, mastócitos, basófilos e células T, que produzem citocinas do perfil Th2 (IL-4 e IL-13) e promovem inflamação e disfunção adicional^{3,7,8}.

Muitas citocinas estão implicadas na cascata inflamatória da EoE, em especial a linfopoetina estromal tímica (TSLP) que representa um regulador fundamental da inflamação alérgica do tipo Th-2. É secretada por células de linhagem não hematopoética, tais como células epiteliais, fibroblastos e células de músculo liso em resposta a citocinas atópicas (IL-4, IL-13, TNF α) e alérgenos ambientais. A TSLP encontra-se aumentada nas biópsias esofágicas de indivíduos com EoE, em comparação com indivíduos não EoE, e é mais expressa em barreiras epiteliais, incluindo a epiderme na dermatite atópica^{3,7,8}. Os polimorfismos descritos em TSLP estão mais relacionados à EoE, e a deleção de TSLP num modelo murino de EoE eliminou completamente a eosinofilia esofágica²⁰.

O comprometimento do epitélio da mucosa esofágica pode estar relacionado a disfunções na IL-13, desmogleína 1 (DSG1) e filagrina. A IL-13 ativa a inflamação local nas doenças relacionadas com o Th-2, além de regular negativamente a DSG1 e as filagrinas, que atuam na adesão intercelular e estão acentuadamente diminuídas nas biópsias esofágicas de doentes com EoE. Essa permeabilidade epitelial alterada pode levar a um ambiente que facilita a apresentação do antígeno, o que, por sua vez, leva ao recrutamento de eosinófilos²¹.

Sintomas clínicos, como impactação alimentar e a disfagia, são descritos em pacientes com EoE e são consequência direta do remodelamento da mucosa esofágica e fibrose. Os eosinófilos sintetizam e liberam muitas proteínas e mediadores, em particular a proteína básica principal (MBP), a proteína catiônica eosinofílica, a peroxidase eosinofílica, a neurotoxina derivada de eosinófilo, o TGF- β , a IL-13, e o fator de ativação de plaquetas (PAF). Embora todos estes mediadores desempenhem um papel fundamental no dano dos tecidos e remodelação, os dados mais consistentes relacionam-se à MBP e ao TGF- β ²². A MBP é capaz de danificar diretamente as células epiteliais, mas também induzir a desgranulação dos mastócitos, aumentando a liberação de enzimas proteolíticas, triptase e quimase, que participam ainda mais da desconstrução da matriz extracelular²³. Do mesmo modo, o TGF- β ativa a produção de colágeno pelas células epiteliais, contribuindo para a fibrose e sintomas de dismotilidade.

Em resumo: a EoE é uma doença multifatorial que abrange alterações genéticas, ambientais, locais e sistêmicas. Além das alterações presentes no indivíduo, o contato com alérgenos predispõe à doença. A eotaxina-3 é a molécula que mais se relaciona à fisiopatologia da EoE, mas citocinas liberadas de várias células imunológicas e do próprio epitélio da mucosa, fibroblastos e células de músculo liso participam do processo inflamatório que se instala durante a evolução da EoE.

Quadro clínico

Apesar de vários estudos descreverem características clínicas da EoE, não há nenhum sintoma e/ou sinal ao exame físico patognomônicos de EoE. A clínica é muito variável, inclusive nas diferentes faixas etárias dos pacientes. Muitas vezes os sintomas podem ser confundidos com DRGE (doença do refluxo gastroesofágico)²⁴.

Em lactentes, os sintomas são pouco específicos, e incluem recusa alimentar ou intolerância, irritabilidade, vômitos, baixo ganho pondero-estatural, ou regurgitação. Em crianças, os sintomas mais comuns são dor abdominal, vômitos, sintomas clássicos de DRGE, disfagia, aversão à comida, dieta muito limitada, ou baixo ganho pondero-estatural. Em adolescentes é comum a disfagia, impactação alimentar, náuseas, sintomas de DRGE, ou dieta seletiva. Nos adultos, disfagia e impactação alimentar são marcas de EoE²⁴.

Os sintomas podem ser subestimados como resultado de uma acomodação do paciente aos sintomas, como comer devagar, mastigar cuidadosamente, cortar os alimentos em pedaços pequenos, lubrificar alimentos com molhos, beber líquidos para diluir alimentos e evitar pílulas e alimentos consistentes que possam causar desconforto ao deglutir, tais como carnes e pães. Os pacientes podem ter receio em comer em lugares públicos, antecipando dificuldades na alimentação. Em casos raros, a esofagite eosinofílica pode manifestar-se com a ruptura espontânea do esôfago devido a vômitos fortes (síndrome de Boerhaave) após uma impactação alimentar²⁵.

A impactação alimentar é um achado frequente de EoE, e cerca de 50% dos casos onde foi necessária a retirada do alimento em sala de emergência estão relacionados à doença²⁴.

Em resumo: apesar de não haver nenhum sintoma ou sinal específicos da EoE, alguns sintomas nos remetem à doença, sendo necessários exames

que confirmem a hipótese diagnóstica. Os sintomas variam de acordo com a faixa etária, porém a impactação alimentar é um sinal clássico, não patognomônico, da doença.

Diagnóstico

Segundo os últimos consensos, para o diagnóstico de EoE é necessário o paciente apresentar sintomas de disfunção esofágica, associado a biópsias de mucosas evidenciando pelo menos 15 eosinófilos por campo de grande aumento^{10,12,13}. Primeiramente, há que se excluir as causas secundárias de eosinofilia esofágica, como apresentado na Tabela 1.

As primeiras diretrizes sobre EoE de 2007 se concentraram na exclusão de todas as outras causas de eosinofilia local e da mucosa do trato digestório, e incluíam recomendações para a terapia com inibidores de bomba de prótons (IBP) para excluir DRGE¹². Em 2011, uma nova diretriz chamava atenção para uma doença distinta da EoE que respondia muito bem à terapia com IBP, a chamada “eosinofilia esofágica responsiva a IBP (EoE-rIBP)”¹⁰. Em 2015, Wen et al. publicaram estudo de transcriptoma na EoE, e que mostrava a expressão de RNA de 94 genes com presença no esôfago. A análise revelou sobreposição de expressão gênica em grande parte nos pacientes com EoE-rIBP daqueles com EoE, incluindo os genes da eotaxina 3, CCL26, relacionados a atividade de mastócitos, moléculas de barreira e remodelação tecidual²⁶. Uma nova diretriz publicada em 2017 sobre EoE em adultos evidenciou que os pacientes que respondiam e os que não respondiam à terapia com IBP apresentavam características fenotípicas, genéticas e mecânicas sobrepostas. A partir disso, ficou definido que a EoE e EoE responsiva a IBP fazem parte da mesma doença, com espectros diferentes. Para a população pediátrica, são necessários mais estudos para essa diferenciação¹³.

Quando se suspeita de EoE apenas com base nos sintomas, a esofagogastroduodenoscopia (EDA) se faz necessária para avaliar o aspecto morfológico do esôfago, avaliar outras causas potenciais de eosinofilia esofágica e obter biópsias esofágicas. Também não há achados endoscópicos patognomônicos de EoE, porém algumas alterações são altamente sugestivas, com destaque a: anéis esofágicos, que podem ser fixos (traquealização esofágica ou ondulação) ou transitórios; sulcos lineares ou longitudinais, que são sulcos mucosos que correm paralelos ao eixo longo do esôfago; e placas brancas ou exsudatos,

que podem revestir o esôfago e mimetizar candidíase esofágica. Em alguns casos, a mucosa se apresenta pálida ou tem vascularização diminuída. Em um esôfago de calibre estreito, a mucosa frágil, conhecida como “mucosa em papel crepom” pode romper com a passagem do endoscópio²⁴.

As biópsias esofágicas são mandatórias para diagnosticar EoE, pois estudos apontam que 10 a 20% dos doentes com EoE podem ter um esôfago endoscopicamente normal. Neste contexto, recomenda-se a realização de biópsias esofágicas em todos os doentes suspeitos de EoE, incluindo todos aqueles submetidos a EDA para disfagia sem causa aparente, independentemente dos achados endoscópicos¹⁰.

Vale lembrar que é necessário realizar biópsia do esôfago, estômago, e duodeno, especialmente na primeira endoscopia, para descartar outras doenças gastrintestinais que também cursam com infiltrados eosinofílicos.

É reconhecido que uma biópsia isolada esofágica tem baixa sensibilidade (55%) para o diagnóstico de EoE. Realizar o mínimo de seis biópsias aumenta a sensibilidade para 99%. As biópsias em esôfago médio e distal ajudam a distinguir EoE da eosinofilia associada à esofagite de refluxo, pois há nesta última menor concentração de eosinófilos no esôfago proximal. Focalizar biópsias em sulcos e exsudatos também pode melhorar a sensibilidade¹¹. Com base em diretrizes, o diagnóstico requer 15 eosinófilos ou mais por campo de grande aumento em pelo menos um sítio esofágico^{11,13}.

O exame radiográfico é de valor limitado no diagnóstico de EoE, embora em certas circunstâncias o esofagograma de bário possa ajudar a detectar estenoses sutis ou o estreitamento luminal difuso²⁷. Dois estudos recentes relataram que 71% dos adultos, e 55% das crianças com esofagite eosinofílica não tinham estreitamento esofágico reconhecido no momento da EDA, mas tinham evidências de estreitamento no momento da esofagografia^{28,29}.

Em resumo: o diagnóstico de EoE envolve anamnese e investigação laboratorial que inclui a EDA e a avaliação histopatológica. A Tabela 2 resume as principais diferenças entre as Diretrizes de EoE.

Tratamento

O tratamento da EoE ainda é um desafio. Pacientes com EoE podem ter uma incompatibilidade entre sin-

tomas e características histopatológicas, o que cria a necessidade de múltiplas avaliações da atividade da doença. Os objetivos do tratamento incluem o alívio dos sintomas, o controle da inflamação, e a restauração da função esofágica²⁵.

A abordagem utilizada para atingir esses objetivos se resumem em “3-Ds”: dieta, drogas e dilatação. Quando possível, a terapia deve incluir equipe multidisciplinar com gastroenterologista, alergista e nutricionista²⁵.

Atualmente, existem três estratégias terapêuticas dietéticas:

1. Dieta de eliminação de todos os alérgenos alimentares, utilizando fórmula baseada em aminoácidos;
2. Dieta de restrição alimentar orientada por testes de alergia (pesquisa de IgE específica por testes cutâneos de punctura ou séricos e *patch test*);
3. Dieta empírica de eliminação de seis alimentos, que exclui da dieta do doente os seis grupos de alimentos mais comumente conhecidos como desencadeantes de EoE: soja, ovo, leite, trigo, nozes e frutos do mar¹⁴.

Spergel et al. realizaram, em 2002, o primeiro estudo prospectivo com dieta de restrição dirigida por testes de alergia em crianças. Neste estudo, 26 crianças realizaram teste de punctura e *patch test*, e após foram submetidas a dietas de restrição direcionadas pelo resultado dos testes por pelo menos 6 semanas³⁰. Das 24 crianças que foram seguidas, 75% tiveram melhora dos sintomas, e todas tiveram melhora significativa na biópsia esofágica, com diminuição de 50% nos eosinófilos/campo de grande aumento (eos/cga). Publicações subsequentes deste mesmo grupo evidenciaram taxa de sucesso de apenas 53% para dietas dirigidas com testes alérgicos^{31,32}.

Os estudos que avaliaram a dieta de restrição de acordo com resultados de testes alérgicos (teste de punctura e *patch test*) em adultos são mais limitados. Em 2006, Simon et al. descreveram seis adultos com EoE sensibilizados à gramínea, centeio e trigo. Esses indivíduos evitaram centeio e trigo por 6 semanas, e apenas 1 paciente apresentou melhora em seus sintomas clínicos³³.

Em 2012, Molina-Infante et al. realizaram um estudo prospectivo em que 22 adultos com EoE foram submetidos a teste de punctura, *patch test* e *prick to prick* para 26 alimentos diferentes³⁴. Dezesete destes pacientes seguiram então uma dieta orientada

Tabela 2Diferenças entre as diretrizes publicadas em 2007¹², 2011¹⁰ e 2017¹³

<i>Guideline 2007</i>	<i>Guideline 2011</i>	<i>Guideline 2017</i>
EER-IBP = DRGE	EER-IBP nem confirma DRGE, nem exclui EoE	EER-IBP é um subfenótipo de EoE
Monitorização patológica do Ph é equivalente a qualquer resposta à terapia com IBP ou DRGE	Resposta ao IBP pode ocorrer tanto em monitorização do Ph normal ou patológica	EER-IBP e EoE compartilham características genéticas e fenotípicas
DRGE, como uma desordem ácido relacionada, é a única que responde à supressão ácida da terapia com IBP	EER-IBP é um novo fenótipo que se refere a pacientes com suspeita de EoE que apresentam completa remissão após terapia com IBP	Terapia com IBP em EER-IBP regula para baixo a inflamação alérgica, semelhante aos esteroides na EoE

pelo teste de alergia durante 6 semanas, e apenas 5 (29%) obtiveram remissão histológica (≤ 15 eos/cga). Em 2014, Wolf et al. realizaram uma revisão retrospectiva de sua população de adultos com EoE e, aproximadamente, 32% dos pacientes que seguiram a dieta de restrição baseada no teste alérgico obtiveram remissão histológica (≤ 15 eos/cga)³⁵. Esses dois últimos estudos foram incluídos em uma revisão sistemática, que demonstrou uma taxa de remissão de apenas 32,2% (95% IC; 17,8-48,7%) para esta terapia em adultos³⁶. Estes estudos relataram consistentemente a baixa eficácia de dietas dirigidas por testes de alergia.

A dieta elementar demonstra uma alta taxa de resposta (quase 90% em crianças, 70% em adultos), com um rápido alívio dos sintomas associados à remissão histológica. Esta dieta contempla o uso de fórmulas baseadas em aminoácidos por 4-6 semanas, seguida pela avaliação histológica da resposta. Se a remissão é alcançada, os alimentos são reintroduzidos lentamente, seguindo um esquema rigoroso que

contempla quatro grupos de alimentos diferentes, com base no seu potencial alergênico⁹. Um único alimento de cada grupo deve ser reintroduzido a cada 5-7 dias. Na ausência de recorrência dos sintomas, a avaliação endoscópica e histológica deve ser realizada antes de iniciar a reintrodução de alimentos de outro grupo. Se um alimento determina sintomas esofágicos, este deve ser excluído, e o próximo alimento do mesmo grupo testado. Apesar da alta taxa de resposta, esta dieta raramente é aceita pelos pacientes. Questões como palatabilidade, grande restrição alimentar e ausência de alimentos sólidos na dieta podem contribuir para a baixa taxa de adesão e comprometimento da qualidade da vida do paciente. Casos mais graves demandam colocação de sonda de alimentação para a administração da fórmula. Outros aspectos a serem avaliados incluem custo elevado e comprometimento nutricional⁹.

As dietas empíricas baseiam-se na exclusão dos alimentos mais alergênicos, como leite de vaca, soja, trigo, ovo, amendoim/nozes e peixe/frutos do

mar, independentemente de testes alérgicos. Esta terapia dietética mostrou uma taxa de resposta de quase 70% em crianças e adultos. No entanto, se a remissão é alcançada, uma avaliação endoscópica e histológica deve ser realizada após a reintrodução de cada alimento⁹.

A terapia medicamentosa envolve basicamente o uso de IBP e/ou esteroides deglutidos, bastante eficazes no controle da EoE.

O uso de IBP pode melhorar os sintomas em pacientes que apresentam DRGE e/ou simultaneamente ser eficaz no tratamento de EoE em adultos. Há duas teorias que explicam a eficácia dos IBPs na EoE: uma delas é que os IBPs restauram a barreira epitelial comprometida pela secreção ácida, onde o ácido aumenta a permeabilidade da mucosa, permitindo o influxo de alérgenos e ativando a resposta inflamatória mediada por Th2. A segunda teoria destaca o papel anti-inflamatório da terapia com IBP, reduzindo os níveis de mediadores inflamatórios (como eotaxina-3, IL-4, IL-5 e IL-13) independentemente dos seus efeitos na secreção ácida³⁷. A dose recomendada de IBP é de 1-2 mg/kg/dia, máximo de 40-80 mg/dia.

Os esteroides, disponíveis como inaladores multi-dose ou soluções aquosas para nebulização de uso em asma, são deglutidos, ao invés de inalados, a fim de revestir a parede do esôfago, atuando de maneira tópica. Em caso do uso de *sprays* dosimetrados, como por exemplo fluticasona, o paciente é orientado a colocar o *spray* na boca de maneira invertida, apertar o dispositivo e deglutir o medicamento liberado. Um pequeno enxague da boca é recomendado, sem a deglutição de nenhum líquido ou qualquer alimento por 30 a 60 minutos¹⁴.

Outra alternativa que se mostrou eficaz em ensaios randomizados é a budesonida em sua apresentação aquosa. Para que se torne viscosa, pode-se misturar à sucralose (2 mL de budesonida + 5 mg de sucralose) que altera sua consistência, facilitando a adesão à mucosa esofágica^{38,39}. Estudos mostram que a forma viscosa oral de budesonida foi mais eficaz do que a utilização de *spray* dosimetrado deglutido. As doses das medicações estão descritas na Tabela 3.

Estudos avaliando eventos adversos com esteroides tópicos são escassos, mas sabe-se que a candidíase esofágica é a complicação mais comum (5-26%) especialmente em pacientes que utilizam doses elevadas¹¹.

A dilatação para aliviar o estreitamento esofágico tem sido utilizada mais em adolescentes e adultos.

Estudos anteriores sugeriam uma alta taxa de complicações relacionadas à dilatação, porém relatos mais recentes mostram uma taxa de perfuração de menos de 1% (3 casos de 992 dilatações)⁴⁰. Deve ser realizada gradualmente, ao longo de várias sessões e 75% dos pacientes podem apresentar dor torácica após o procedimento. A dilatação resolve temporariamente o estreitamento luminal, porém não trata o processo inflamatório subjacente, podendo apresentar recorrências do quadro.

Um terço dos pacientes com EoE não respondem ao tratamento convencional com esteroides tópicos ou dietas, o que tem levado os pesquisadores a uma busca constante por uma terapia antieosinofílica¹¹.

A azatioprina e 6-mercaptopurina podem ter um papel importante na remissão e manutenção em longo prazo em alguns pacientes com EoE, porém mais estudos são necessários. Os anti-leucotrienos, anti-histamínicos e cromoglicato dissódico e o anti-IgE não apresentaram eficácia no tratamento de EoE. Os imunobiológicos anti-IL5, mepolizumab e reslizumab, e o anti-IL-13 (QAX576) reduziram a eosinofilia esofágica, porém sem qualquer efeito sobre os sintomas^{11,13}.

A eficácia de qualquer terapia farmacológica/dietética deve ser verificada por meio de uma endoscopia de seguimento após um curso inicial de 6 a 12 semanas, porém o seguimento desse paciente deve ser individualizado, sendo necessário realizar EDA a cada 3 meses ou se piora dos sintomas¹³. É controversa a terapia de manutenção a longo prazo em pacientes com menos que 15 eos/cga na EDA e/ou ausência de sintomas²⁵.

Evidências até o momento indicam que a esofagite eosinofílica não representa uma doença pré-maligna e não diminui o tempo de vida. Podem ocorrer períodos de remissão dos sintomas espontaneamente ou induzida por dilatação, sem necessidade de restrição dietética ou abordagem terapêutica. No entanto, na maioria dos pacientes, a EoE é uma doença crônica, e se o tratamento é interrompido, a inflamação e os sintomas podem recorrer, promovendo uma redução na qualidade de vida desses pacientes²⁵.

Por se tratar de uma doença recentemente conhecida, a sua história natural ainda não está bem definida, sendo necessários mais estudos para o melhor entendimento da doença e sua abordagem terapêutica a longo prazo visando a qualidade de vida do doente, reduzindo possíveis complicações futuras.

Tabela 3Medicamentos utilizados no tratamento da esofagite eosinofílica nas diferentes faixas etárias²⁵

Medicação	Dose
Omeprazol	Crianças 10-20 kg: 10 mg, duas vezes ao dia Crianças > 20 kg: 20 mg, duas vezes ao dia Adultos: 40 mg, uma ou duas vezes ao dia
Lansoprazol	Crianças < 4 anos: 1,5 mg/kg/dose (max:15 mg 12/12h) Crianças de 4-11 anos: 15 mg, duas vezes ao dia Majores de 11 anos e adultos: 30 mg, duas vezes ao dia
Esomeprazol	Crianças menores de 11 anos: 10 a 20 mg, duas vezes ao dia Adultos: 20 a 40 mg, duas vezes ao dia
Fluticasona	Crianças: 220-440 µg, duas vezes ao dia Adultos: 440-880 µg, duas vezes ao dia
Budesonida	Crianças: 0,25-0,5 mg, duas vezes ao dia Adultos: 1-2 mg, duas vezes ao dia

Modificado de Furuta GT et al., 2015²⁵ e Sayei WN et al., 2009⁴¹.

Em resumo: o tratamento da EoE é individualizado. O médico pode optar pela dieta, medicamentos e, em alguns casos, pela dilatação esofágica. É necessário avaliar cada paciente e posteriormente decidir em conjunto com o paciente e seus familiares pela melhor abordagem e a eficácia de cada terapia revista por EDA após 6 a 12 semanas. Em alguns casos poderá ser indicado mais de uma intervenção (medicamentosa e dietética, por exemplo) podendo ser intercambiável. Contudo, sabemos que é um tratamento complexo e que dificilmente o paciente receberá alta das especialidades, uma vez que se trata de uma doença crônica e recidivante.

Conclusão

A EoE tem estado cada vez mais presente nos consultórios de clínicos, pediatras, alergologistas

e gastroenterologistas, devendo fazer parte dos diagnósticos diferenciais. O olhar cuidadoso sobre os sintomas clínicos, muitas vezes inespecíficos, poderá guiar os profissionais que lidam com esses pacientes para a suspeição e início da investigação. Será necessário estabelecer o perfil de atopia do paciente e da família e proceder a realização de exames mais invasivos, quando necessários. A estratégia terapêutica poderá demandar um prévio tratamento com inibidores de bomba de prótons, e posteriormente a decisão de tratamento irá incluir abordagem dietética e/ou uso de terapêutica anti-inflamatória.

A EoE é uma doença crônica, que requer observação e tratamento em longo prazo, sendo necessária a individualização do paciente em seu seguimento clínico e a adequação nutricional, terapêutica e indicação de novos exames.

Referências

- Landres RT, Kuster GGR, Strum WB. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology*. 1978;74:1298-301.
- Attwood SEA, Smyrk TC, DeMeester TR, et al. Esophageal eosinophilia with dysphagia: a distinct clinicopathological syndrome. *Dig Dis Sciences*. 1993;38:109-16.
- Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, et al. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48:30-6.
- Moawad FJ, Veerappan GR, Lake JM, et al. Correlation between eosinophilic esophagitis and aeroallergens. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:509-15.
- Hruz P, Straumann A, Bussmann C, Heer P, Simon HU, Zwahlen MM, et al. Escalating incidence of eosinophilic esophagitis: a 20-year prospective, population-based study in Olten County, Switzerland. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:1349-50.
- Sperry SL, Woosley JT, Shaheen NJ, et al. Influence of race and gender on the presentation of eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:215-21.
- Moawad FJ, Veerappan GR, Dias JA, et al. Race may play a role in the clinical presentation of eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1263.
- Dellon ES. Epidemiology of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2014;43:201-18.
- D'Alessandro A, Esposito D, Pesce M, Cuomo R, Palma GD, Sarnelli G. Eosinophilic esophagitis: from pathophysiology to treatment. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2015;6(4):150-8.
- Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA, et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:3-20.
- Singla MB, Moawad FJ. An overview of the diagnosis and management of eosinophilic esophagitis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;7:e155.
- Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology*. 2007;133:1342-63.
- Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A, von Arnim U, Bredenoord AJ, Bussmann C, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adult. *United European Gastroenterol J*. 2017;5(3):335-58.
- Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA, Katzka DA. Clinical guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol*. 2013;108:679-92.
- Jensen E, Hoffman K, Shaheen NJ, Genta RM, Dellon ES. Esophageal eosinophilia is increased in rural areas with low population density: results from a national pathology database. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:668-75.
- Jensen ET, Kappelman MD, Kim HP, Ringel-Kulka T, Dellon ES. Early life exposures as risk factors for pediatric eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57:67-71.
- Blanchard C, Wang N, Stringer KF, Mishra A, Fulkerson PC, Abonia JP, et al. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Clin Invest*. 2006;116:536-47.
- Fujiwara H, Morita A, Kobayashi H, Hamano K, Fujiwara Y, Hirai K, et al. Infiltrating eosinophils and eotaxin: their association with idiopathic eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89:429-32.
- Blanchard C, Stucke EM, Burwinkel K, Caldwell JM, Collins MH, Ahrens A, et al. Coordinate interaction between IL-13 and epithelial differentiation cluster genes in eosinophilic esophagitis. *J Immunol*. 2010;184:4033-41.
- Spergel JM. An Allergist's perspective to the evaluation of eosinophilic esophagitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015;29(5):771-81.
- Sherrill JD, Kc K, Wu D, et al. Desmoglein-1 regulates esophageal epithelial barrier function and immune responses in eosinophilic esophagitis. *Mucosal Immunol*. 2014;7:18-29.
- Travers J, Rothenberg ME. Eosinophils in mucosal immune responses. *Mucosal Immunol*. 2015;8:464-75.
- Gleich GJ, Frigas E, Loegering DA, Wassom DL, Steinmuller D. Cytotoxic properties of the eosinophil major basic protein. *J Immunol*. 1979;123:2925-27.
- Dellon ES. Eosinophilic esophagitis: Diagnostic tests and criteria. *Curr Opin Gastroenterol*. 2012;28(4):382-8.
- Furuta GT, Katzka DA. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med*. 2015;373:1640-8.
- Wen T, Dellon ES, Moawad FJ, Furuta GT, et al. Transcriptome analysis of PPI-REE reveals PPI-reversible allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:187-97.
- Allen BC, Baker ME, Falk GW. Role of barium esophagography in evaluating dysphagia. *Cleve Clin J Med*. 2009;76:105-11.
- Gentile N, Katzka D, Ravi K, et al. Oesophageal narrowing is common and frequently under-appreciated at endoscopy in patients with oesophageal eosinophilia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40:1333-40.
- Menard-Katcher C, Swerdlow MP, Mehta P, Furuta GT, Fenton LZ. Contribution of esophagram to the evaluation of complicated pediatric eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61(5):541-6.
- Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, et al. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(2):363-8.
- Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, et al. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95(4):336-43.
- Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, et al. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(2):461-7.
- Simon D, Straumann A, Wenk A, et al. Eosinophilic esophagitis in adults - no clinical relevance of wheat and rye sensitizations. *Allergy*. 2006;61(12):1480-3.
- Molina-Infante J, Martin-Noguerol E, Alvarado-Arenas M, Porcel-Carreño SL, Jimenez-Timon S, Hernandez-Arbeiza FJ. Selective elimination diet based on skin testing has suboptimal efficacy for adult eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(5):1200-2.
- Wolf WA, Jerath MR, Sperry SL, Shaheen NJ, Dellon ES. Dietary elimination therapy is an effective option for adults with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(8):1272-9.
- Arias A, Gonzalez-Cervera J, Tenias JM, Lucendo AJ. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1639-48.
- Molina-Infante J, Gisbert JP. Letter: PPI-responsive oesophageal eosinophilia – from initial scepticism to consistent prospective data. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:229-30.
- Aceves SS, Bastian JF, Newbury RO, Dohil R. Oral viscous budesonide: a potential new therapy for eosinophilic esophagitis in children. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:2271-9.
- Aceves SS, Dohil R, Newbury RO, Bastian JF. Topical viscous budesonide suspension for treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:705-6.

40. Moawad FJ, Cheatham JG, DeZee KJ. Meta-analysis: the safety and efficacy of dilation in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:713-20.
41. Sayei WN, Patel R, Backer RD, Tron E, Backer SS. Treatment with high-dose proton pump inhibitors helps distinguish eosinophilic esophagitis from noneosinophilic esophagitis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition.* 2009;49:393-9.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:
Fernanda Marcelino da Silva Veiga
E-mail: fefams23@yahoo.com.br