



ARTIGO DE REVISÃO

Eosinophilic esophagitis – Where are we today? ☆,☆☆



Cristina Targa Ferreira ^{a,b,*}, Mario Cesar Vieira ^{c,d}, Glenn T. Furuta ^{e,f},
Fernando Celso Lopes Fernandes de Barros ^g e Mirna Chehade ^h

^a Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Departamento de Pediatria, Porto Alegre, RS, Brasil

^b Hospital Santo Antônio, Porto Alegre, RS, Brasil

^c Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUC-PR), Departamento de Pediatria, Curitiba, PR, Brasil

^d Hospital Pequeno Príncipe, Centro de Gastroenterologia Pediátrica, Curitiba, PR, Brasil

^e Children's Hospital Colorado, Hepatology and Nutrition, Digestive Health Institute, Aurora, Estados Unidos

^f University of Colorado School of Medicine, Department of Pediatrics, Gastrointestinal Eosinophilic Diseases Program, Aurora, Estados Unidos

^g Universidade Católica de Pelotas (UCPel), Curso de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento, Pelotas, RS, Brasil

^h Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Mount Sinai Center for Eosinophilic Disorders, Nova York, Estados Unidos

Recebido em 4 de junho de 2018; aceito em 25 de junho de 2018

KEYWORDS

Eosinophilic esophagitis;
Esophageal eosinophilia;
Eosinophilic;
Proton pump inhibitors

Abstract

Objective: The objective of this review is to provide an overview of the practical diagnostic and therapeutic approaches to eosinophilic esophagitis and to increase the visibility of the disease among pediatricians.

Sources: A search of the MEDLINE, Embase, and CINAHL databases and recent consensus statements and guidelines were performed.

Summary of the findings: The definition of eosinophilic esophagitis is based on symptoms and histology. It is important to rule out other diseases associated with esophageal eosinophil-predominant inflammation. It is not yet clear whether the increased prevalence is due to a real increase in incidence or a result of increased awareness of the disease. Various options for management have been used in pediatric patients, including proton pump inhibitors, dietary restriction therapies, swallowed topical steroids, and endoscopic dilations. More recently, proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis have been contemplated on the same spectrum, and proton pump inhibitors should be considered the initial step in the treatment of these patients.

Conclusions: Eosinophilic esophagitis is a relatively new disease with a remarkable progression of its incidence and prevalence in the past two to three decades, and diagnostic criteria that are constantly evolving. It is important to better understand the pathogenesis of the disease,

DOI se refere ao artigo:

<https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.06.012>

☆ Como citar este artigo: Ferreira CT, Vieira MC, Furuta GT, Barros FC, Chehade M. Eosinophilic esophagitis – Where are we today? J Pediatr (Rio J). 2019;95:275–81.

☆☆ Estudo feito no Departamento de Pediatria, Universidade Federal de Porto Alegre, e no Hospital Pediátrico Santo Antônio, Porto Alegre, RS, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: cristinatarga@terra.com.br (C.T. Ferreira).

PALAVRAS-CHAVE

Esofagite eosinofílica;
Eosinofilia esofágica;
Eosinofílico;
Inibidores de bomba
de prótons

the predisposing factors, the natural history, and the categorization of varying phenotypes to develop diagnostic and therapeutic strategies that meet the clinical needs of patients.

© 2018 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Esofagite eosinofílica – Qual é a nossa posição atual?**Resumo**

Objetivo: Fornecer uma visão geral do diagnóstico e do tratamento da esofagite eosinofílica na prática clínica e aumentar a visibilidade da doença entre os pediatras.

Fontes dos dados: Foi feita uma busca na literatura relevante nos bancos de dados Medline, Embase, CINAHL e consensos e diretrizes recentes foram revisados.

Síntese dos dados: A definição de esofagite eosinofílica é baseada nos sintomas e na histologia. É importante excluir outras doenças associadas com inflamação esofágica predominantemente eosinofílica. Ainda não está claro se o aumento na prevalência é devido a um real aumento da incidência ou se é o resultado da maior suspeição diagnóstica. Várias opções para tratamento, inclusive inibidores de bomba de prótons, restrições dietéticas, esteroides tópicos deglutidos e dilatações endoscópicas têm sido usadas em pacientes pediátricos. Mais recentemente a eosinofilia esofágica responsiva a inibidores de bomba de prótons e a esofagite eosinofílica têm sido contempladas no mesmo espectro e os inibidores de bomba de prótons devem ser considerados como opção inicial no tratamento desses pacientes.

Conclusões: A esofagite eosinofílica é uma doença relativamente nova com uma notável progressão da incidência e prevalência nas últimas 2-3 décadas e critérios diagnósticos estão em evolução constante. É importante entender melhor a patogênese dessa doença, os fatores predisponentes, a história natural e a categorização dos diferentes fenótipos para desenvolver estratégias diagnósticas e terapêuticas que vão ao encontro das necessidades clínicas dos pacientes.

© 2018 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução e conceitos

A esofagite eosinofílica (EEO) é definida como uma doença esofágica crônica, inflamatória, imunológica e/ou antígeno-mediada, caracterizada clinicamente por sintomas relacionados com disfunção esofágica e histologicamente por inflamação predominantemente eosinofílica.^{1,2}

A definição de EEO é baseada em dois pilares diagnósticos: sintomas e histologia. É importante descartar outras doenças associadas à inflamação esofágica predominantemente eosinofílica, como doença do refluxo gastroesofágico, doença de Crohn esofágica, acalasia, gastroenterite eosinofílica, distúrbios do tecido conectivo e infecções esofágicas antes que a EEO possa ser diagnosticada.¹⁻³

Desde o seu primeiro reconhecimento como uma doença distinta há aproximadamente 23 anos, tem havido um aumento na prevalência de EEO em muitas partes do mundo e um número crescente de estudos sobre a EEO foi publicado, inclusive documentos de consenso e diretrizes de prática clínica.¹⁻⁷

Embora inicialmente descrita na América do Norte e na Europa, a EEO é um fenômeno global e foi recentemente relatada em outras regiões, inclusive a América do Sul e Central, África e Ásia.⁸⁻¹⁰

Ainda não está claro se o aumento da prevalência é devido a um aumento real na incidência ou um resultado do aumento da conscientização sobre a doença.^{8,11-14} Vários estudos tentaram definir a extensão da EEO ao estimar sua

epidemiologia em diferentes populações. Diferentes abordagens metodológicas têm sido empregadas, variam de estudos de base populacionais até estudos que definem a frequência de EEO em várias séries de biópsias por endoscopias e esofágicas. Os resultados de estudos epidemiológicos com metodologia variada mostraram um aumento gradual na prevalência de EEO nos últimos anos, com uma estimativa recente de quatro pacientes/100.000 habitantes.¹⁵ Como o diagnóstico é frequentemente atrasado devido ao atraso no pedido de atendimento médico por pacientes com sintomas esofágicos, fraco reconhecimento de aparências endoscópicas típicas de EEO e falha no reconhecimento ou registro de achados histológicos típicos em biópsias, esses números provavelmente subestimam a verdadeira prevalência da doença. No entanto, a EEO foi recentemente considerada uma causa comum de sintomas esofágicos crônicos ou recorrentes em crianças e também é a causa mais prevalente de disfagia entre adolescentes e adultos jovens em todo o mundo.¹⁻³

Várias opções para o manejo da EEO, inclusive IBPs (Inibidores da Bomba de Prótons), terapias de restrição alimentar, esteroides tópicos deglutidos e dilatações endoscópicas para estenoses esofágicas, têm sido usadas em pacientes pediátricos e adultos. Publicações recentes, inclusive revisões sistemáticas e metanálises, apoiam o uso dessas modalidades de tratamento.^{1-4,8} Como a EEO é um distúrbio progressivo crônico, um tratamento de manutenção de longo prazo é normalmente necessário.

O objetivo desta revisão é fornecer uma visão geral das abordagens práticas de diagnóstico e terapêutica para a EEO e aumentar a visibilidade da doença entre pediatras e outros profissionais de saúde.

Eosinofilia esofágica responsiva a IBP (EoE-rIBP)

Os critérios diagnósticos iniciais da EEO basearam-se no conceito de que a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e EEO eram distúrbios mutuamente exclusivos^{2,3} e as diretrizes de consenso exigiam ausência de resposta aos IPPs para confirmar o diagnóstico de EEO.^{1,4} No entanto, a correlação entre DRGE e EEO parece ser mais complexa, porque ambas as doenças podem responder ao tratamento com IBPs.^{1,4}

É interessante fazer a pergunta: por que uma doença imunomediada responderia a uma medicação bloqueadora de ácido? Múltiplos estudos relataram pacientes com sintomas semelhantes à DRGE e eosinofilia esofágica significativa que responderam ao tratamento com IBP.^{7,16–22} Isso pode em parte ser explicado pelos efeitos anti-inflamatórios dos IBPs não relacionados à supressão ácida, com inibição da produção de citocinas Th2 e eotaxina-3, como demonstrado em estudos recentes.^{21–24} Esse mecanismo, juntamente com a melhoria da função de barreira, torna os IBPs uma forma efetiva de tratamento para alguns casos de EEO.²⁵ É difícil prever se um paciente com eosinofilia esofágica responderá a um IBP ou não. De fato, os fenótipos clínicos, endoscópicos e histológicos de respondedores e não respondedores a IBP e os resultados da monitoração do pH esofágico mostraram-se indistinguíveis.^{17,18,20–22} Esses achados levaram à criação de um novo termo – EoE-rIBP (eosinofilia esofágica responsiva a IBP). Essa denominação foi usada para definir um grupo de pacientes com sintomas típicos de EEO, infiltração esofágica eosinofílica e uma resposta clínica e histológica a IBP.^{18,20,26–28}

Um estudo prospectivo feito em 2011 mostrou que 50% dos pacientes adultos com suspeita de EEO responderam ao tratamento com IBP e que havia sobreposição de características clínicas, endoscópicas e histológicas entre respondedores e não respondedores.¹⁶ Esse estudo mostrou que 20% dos pacientes não respondiam a IBPs, mesmo aqueles com monitoramento de pH anormal (sugestivo de DRGE), enquanto 33% dos pacientes com monitoramento de pH normal eram respondedores à IBP.¹⁶

Em geral, tanto em adultos como em crianças, exclusive a série de casos individuais, as taxas de resposta histológica aos IBPs variaram de 23% a 83% e as taxas de resposta clínica variaram de 23% a 82%.⁷ Esses achados sugerem que alguns pacientes com EoE-rIBP podem, de fato, ter EEO.^{1,17,20}

Gutiérrez-Junquera et al.¹⁸ em 2016 publicaram uma série prospectiva com 56 crianças e adolescentes com suspeita de EEO, avaliaram sua resposta à terapia sistemática com IBP. Quase 70% dessas crianças responderam clínica e histologicamente à terapia com IBP. Vinte e quatro crianças (47%) apresentaram remissão sintomática completa. Nem as características clínicas, endoscópicas ou histológicas, nem os resultados do monitoramento do pH foram capazes de prever a resposta à terapia com IBP. Essa foi a primeira série prospectiva em crianças e demonstrou que, em comparação com estudos em adultos, até 50% dos pacientes pediátricos podem obter remissão clínica e histológica

na terapia com IBP. Quatorze crianças foram seguidas por 12 meses com doses menores de IBPs e a resposta clínica e histológica sustentada foi obtida em 11 delas (78,6%).¹⁸ Além disso, os mesmos investigadores tinham dados preliminares muito recentes, demonstraram que a maioria das crianças com EEO responsivas a IBP (70,1%) permaneceram em remissão histológica e clínica em tratamento com uma dose menor de manutenção no seguimento de um ano com perfil de segurança adequado.²⁹ A resposta histológica completa a um ensaio de oito semanas com IBP foi associada a uma maior probabilidade de resposta histológica contínua.²⁹

Molina-Infante et al.,²⁰ em um artigo de revisão, sugeriram que o termo “eosinofilia esofágica responsiva ao inibidor da bomba de prótons” é um descritor de doença inadequado, baseado em uma resposta a um único fármaco e, portanto, deveria ser desconsiderado. De acordo com esses autores, pacientes com responsividade a IBP deveriam talvez ser considerados dentro do mesmo espectro de EEO. Esse grupo é fenotipicamente indistinguível de pacientes semelhantes que não respondem aos IBPs.^{1,17,20}

Esses achados e outros fornecem evidências de que pacientes com EoE-rIBP exibem sobreposição significativa com EEO e que esses pacientes representam um contínuo dos mesmos mecanismos alérgicos patogênicos que fundamentam a EEO.^{17,20} Um outro suporte a esse conceito é o achado de que a terapia com IBP pode reverter a expressão gênica associada à EoE-rIBP àquela associada à EEO clássica.³⁰ Tomados em conjunto, esses achados fornecem uma nova visão sobre as possíveis estratégias de etiologia e tratamento da doença para pacientes com eosinofilia esofágica significativa e a eliminação do termo EoE-rIBP.^{1,17,20}

De acordo com as diretrizes da EEO, publicadas em 2017, sugerimos que a EoE-rIBP e a EEO estão no mesmo espectro e que os IBPs sejam considerados a primeira etapa no tratamento de pacientes com sintomas de disfunção esofágica e eosinofilia esofágica.¹

Os critérios diagnósticos da EEO estão em constante evolução.^{1,7,17,20} Novas evidências mostram que a correlação entre a infiltração eosinofílica esofágica e a DRGE está se tornando cada vez mais complexa.²⁰

Os pediatras têm frequentemente assumido a liderança na condução de estudos sobre EEO com esteroides tópicos^{26,31–33} e vários tratamentos dietéticos,^{34–36} mas há uma falta de estudos bem conduzidos que avaliem a taxa de resposta à terapia com IBPs em crianças com EEO.

Diagnóstico de EEO

A EEO é conceitualmente definida na diretriz de 2011 como uma doença esofágica crônica, inflamatória, imunológica e/ou antígeno-mediada, caracterizada clinicamente por sintomas relacionados à disfunção esofágica e histologicamente por inflamação predominantemente eosinofílica.² Eosinofilia esofágica clinicamente significativa é definida como ≥ 15 eos/hpf na área mais afetada.

Para tentar identificar os pacientes que podem ter EEO na prática, uma história mais detalhada deve ser obtida se sintomas como vômitos, refluxo, impactação alimentar, dificuldades de alimentação, azia ou dor abdominal forem identificados. Além disso, se esses forem observados e se uma criança tiver histórico de doença atópica ou história familiar de impactação alimentar, dilatação/alongamento

esofágico ou doença gastrointestinal eosinofílica, um índice de suspeita mais alto deve ser considerado (tabela 1).

Às vezes, quando os sintomas em crianças consistem em apenas sintomas de refluxo gastroesofágico crônico, que não são incomuns em crianças, é difícil para o pediatra diferenciar a EEO da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). Além de procurar por história de atopia simultânea e/ou alergia alimentar mediada por IgE, a avaliação para o déficit de crescimento é muito útil, pois indica uma doença potencialmente mais grave do que a DRGE, inclusive a EEO. De fato, o déficit de crescimento pode ocorrer em até um terço das crianças com EEO e é potencialmente reversível com o tratamento bem-sucedido da EEO.

O endoscopista deve avaliar cuidadosamente os sinais endoscópicos de EEO (anéis esofágicos, sulcos longitudinais, exsudatos, edema, estenoses ou esôfago de calibre estreito) e idealmente relatar os achados com o uso do *EoE Endoscopic Reference Score* [EREFS].³⁷ As amostras da biópsia esofágica devem ser obtidas em todos os casos em que a EEO é uma

possibilidade clínica (mesmo quando a aparência endoscópica é normal).^{37,38}

Como a EEO tende a apresentar uma aparência desigual, múltiplas biópsias de dois ou mais níveis esofágicos, com vistas a áreas de inflamação aparente, são recomendadas, pois isso aumentará o rendimento do diagnóstico. As biópsias gástricas e duodenais devem ser obtidas para excluir outros distúrbios eosinofílicos gastrointestinais (gastrite eosinofílica, duodenite ou gastroenterite).¹⁻³

Nesta fase, um paciente seria considerado suspeito de EEO se apresentar sintomas de disfunção esofágica e pelo menos 15 eos/hpf na biópsia. Esses pacientes também devem ser avaliados para distúrbios não relacionados à EEO que causam ou potencialmente contribuem para a eosinofilia esofágica. A DRGE, síndrome hipereosinofílica, doença gastrointestinal eosinofílica (DGIE) não EEO, doença de Crohn, infecções, distúrbios do tecido conectivo e reações de hipersensibilidade a fármacos têm sido associados à eosinofilia esofágica, mas são incomuns ou apresentam características clínicas que os distinguem facilmente da EEO.^{2,10} Em alguns pacientes, pode ser difícil determinar a contribuição precisa da DRGE para a eosinofilia esofágica e a avaliação clínica para a DRGE pode ser feita antes de um diagnóstico definitivo de EEO.^{17,39}

A EEO é finalmente diagnosticada e definida como "EEO confirmada" quando há sintomas de disfunção esofágica, pelo menos 15 eos/hpf (ou ~ 60 eos/mm²) na biópsia esofágica, em pacientes sem outras causas de sintomas e/ou eosinofilia esofágica.¹⁻³

Tratamentos clínicos

O tratamento clínico atual da EEO inclui três Ds: drogas, dieta e dilatações.

IBPs

Os IBPs são considerados por muitos como a primeira opção para tratar pacientes com eosinofilia esofágica e sintomas esofágicos.⁴⁰

Em geral, a dose recomendada é de 1 mg/kg/ dose duas vezes ao dia até a dose máxima no adulto por pelo menos 8 a 12 semanas.¹⁸ Após esse período, a repetição da endoscopia é recomendada para verificar se há persistência de eosinófilos no esôfago. Se houver mais de 15 eos/hpf e sintomas após o tratamento com IBP, recomenda-se dieta ou esteroides.

Se houver menos de 15 eosinófilos/hpf, pode ser possível reduzir a dose e manter o IBP apenas uma vez ao dia. Se o paciente estiver clinicamente estável e sem sintomas, a endoscopia de seguimento pode ser feita em seis a 12 meses. Um estudo prospectivo em uma coorte pediátrica demonstrou que os pacientes que responderam ao IBP (78%) permaneceram em remissão clínico-patológica no seguimento de um ano da terapia de manutenção com IBP.¹⁸ O primeiro estudo de seguimento em longo prazo em 75 pacientes adultos com EoE-rIBP mostrou que todos os indivíduos que descontinuaram a terapia apresentaram recidiva sintomática e/ou histológica.¹⁹ A maioria dos pacientes com recorrência apresentou remissão histológica após o aumento da dose, o que sugere que alguns pacientes o IBP pode exigir terapia de alta dose em longo prazo.

Tabela 1 Perguntas adicionais e possíveis testes para identificar pacientes com EEO

Sintomas	Perguntas adicionais	Testes anteriores ao encaminhamento
Vômitos, refluxo, impactação alimentar, dificuldades de alimentação, azia e dor abdominal	Você usa água ou molhos para ajudar a comida a descer?	Esofagograma com bário para avaliar o estreitamento ou restrição do segmento longo
	Você evita sair para fazer suas refeições?	Hemograma completo com diferencial para avaliar a eosinofilia periférica
	As refeições levam muito tempo, por exemplo, mais do que qualquer outra pessoa?	
	Você evita alimentos altamente texturizados, como carne, pão ou arroz?	
	Você prefere comer certos alimentos que podem ser mais fáceis de engolir?	
	Alimentos moles como macarrão, pudim, shakes etc.?	
	Você é capaz de engolir comprimidos?	
	Alguém já teve que fazer a manobra de Heimlich em você para remover um pedaço de comida?	

Até o momento, não há estudos sobre resultados em longo prazo (mais de um ano) do tratamento com IBP para EEO. Portanto, pacientes tratados com IBP devem ser cuidadosamente monitorados.

Corticosteroides

Os corticosteroides sistêmicos induzem resposta clínica e histológica. Entretanto, devido ao seu perfil de efeitos colaterais, eles não são recomendados para o tratamento da EEO.^{1,2,40,41}

Corticosteroides tópicos deglutidos, inclusive fluticasona e budesonida viscosa, mostraram boa resposta clínica e histológica.^{30-32,41-43}

A budesonida pode ser administrada sob a forma de suspensão oral viscosa (1 mg por dia para crianças com idade inferior a 10 anos e 2 mg por dia para crianças mais velhas e adultos). A budesonida viscosa pode ser preparada misturando-se com sucralose (pacotes de grama por 1 mg de budesonida).³³ A dose de fluticasona tópica em crianças pode variar de 88 a 440 mcg/dia em doses divididas, enquanto a dose em adultos pode variar de 880 a 1.760 mcg/dia em doses divididas.^{26,41} Os pacientes devem evitar a ingestão de alimentos e líquidos por pelo menos 30 minutos após tomar a medicação.

A eficácia dos corticosteroides tópicos no tratamento da EEO, avaliada em vários ensaios e resumida em metanálises, indica que a budesonida e o propionato de fluticasona são significativamente superiores ao placebo, tanto na diminuição da infiltração de eosinófilos na mucosa esofágica quanto no alívio dos sintomas.⁴⁴

Uma metanálise mostrou que os corticosteroides tópicos parecem ser eficazes na indução da remissão histológica, mas podem não ter impacto similar significativo na melhoria dos sintomas clínicos da EEO.⁴⁵

Outros fármacos

Outros medicamentos com melhor perfil de segurança em longo prazo foram testados no tratamento da EEO.

O montelukaste, um antagonista seletivo dos receptores de leucotrienos, foi avaliado como uma opção terapêutica, mas estudos recentes mostraram que esse agente não é eficaz na redução da infiltração eosinofílica esofágica.^{46,47}

O uso de terapias biológicas, inclusive mepolizumab e reslizumab, dois anticorpos anti-IL-5, demonstrou ser eficaz na redução de eosinófilos no esôfago e no sangue, mas sem redução significativa dos sintomas.⁴⁸⁻⁵⁰ Foi demonstrado que o uso do anticorpo anti-IgE Omalizumab melhorou os sintomas em dois ensaios clínicos abertos.^{51,52} Como os pacientes foram mantidos em terapias convencionais para a EEO, a melhoria poderia ser resultado de um efeito placebo.⁵¹

Dado o aumento da expressão de TNF- α no epitélio esofágico na EEO, o infliximab, um anticorpo anti-TNF- α , foi estudado em pacientes com EEO, com falha clínica e histológica.⁵³

Nenhum dos biológicos estudados na EEO foi altamente eficaz, embora muitos tenham demonstrado algum benefício histológico, especialmente aqueles que tiveram como alvo o eixo Th2. O futuro dos biológicos é promissor; no entanto, à medida que a fisiopatologia da EEO é mais bem

compreendida, ferramentas de avaliação clínica são validadas, a identificação de subgrupos de pacientes que respondem melhor a produtos biológicos é obtida e dosagens de biológicos são aprimoradas.⁵³

Diets

Atualmente, existem três opções para o manejo dietético da EEO. O primeiro tipo é uma dieta elementar, consiste na eliminação completa de todos os alérgenos alimentares, é uma fórmula baseada em aminoácidos por seis a oito semanas. No caso de remissão da doença, isso seria seguido pela reintrodução de alimentos individuais ou grupos de alimentos para identificar os alimentos culpados. A grande maioria dos pacientes (> 90%) apresenta boa resposta clínica e histológica com a dieta elementar.^{34,54,55} A rápida resolução dos sintomas com uma dieta elementar é muito encorajadora. No entanto, a pouca palatabilidade, os altos custos e a necessidade de grandes volumes de fórmula são obstáculos potenciais para essa modalidade de tratamento. Em alguns pacientes, o uso de sonda nasogástrica para a administração da fórmula pode ser necessário.⁵⁵

Outra opção de tratamento dietético é uma dieta de eliminação orientada por teste, que consiste em usar as informações dos testes de alergia (IgE específica para alimentos, teste cutâneo de punção e/ou teste de Atopia) para orientar a dieta. Apenas alimentos identificados como potencialmente alergênicos são excluídos da dieta.³⁴ A remissão histológica foi alcançada em 48% das crianças e em 32% dos pacientes adultos com essa abordagem.^{54,56,57}

A eliminação empírica da dieta de quatro (leite, trigo, soja e ovos) ou seis (trigo, leite, soja, ovos, oleaginosas, frutos do mar) alimentos alergênicos comuns tem se mostrado eficaz.⁵⁶⁻⁵⁸ As taxas de remissão histológica de 73% em crianças e 71% em adultos foram relatadas com a dieta de eliminação de seis alimentos (SFED).⁵⁷ Estudos com a dieta de eliminação de quatro alimentos relataram taxas de remissão de 64% em crianças e 54% em adultos.⁵⁰⁻⁵²

O uso de dieta de eliminação de alimento único (eliminação do leite de vaca) mostrou resultados encorajadores por parte de alguns investigadores, mas estudos prospectivos adicionais são necessários para avaliar a eficácia dessa abordagem.⁵⁹

Essas opções podem ser mais facilmente aceitas do que as dietas elementares e a adesão é maior. A escolha do manejo dietético deve ser discutida com o paciente ou a família, para considerar fatores que possam influenciar a adesão ao tratamento (por exemplo, idade, recursos financeiros, dificuldades de alimentação, impacto psicológico nas restrições alimentares etc.).⁶⁰

Dilatação endoscópica

A dilatação endoscópica com balões ou bougies guiados por fio-guia é um procedimento seguro e eficaz para o tratamento de estenoses esofágicas em pacientes com EEO. Uma alta taxa de complicações foi relatada em pequenas séries de casos até 2006, mas estudos recentes demonstraram um baixo risco de perfurações (menos de 1%) quando as precauções usuais são tomadas, inclusive dilatação lenta e gradual.^{61,62} Recomenda-se tratamento clínico

concomitante (IBPs, esteroides, dieta) para reduzir a chance de recorrência da estenose ao tratar a inflamação esofágica subjacente.⁶²

Ações futuras

A EEO é uma doença relativamente nova, com uma notável progressão em sua incidência e prevalência nas últimas duas a três décadas.

É importante ter um melhor conhecimento da patogênese molecular da EEO, os fatores ambientais e individuais predisponentes de alguns pacientes para desenvolver a doença, a história natural e a categorização de diferentes fenótipos e sua associação com genótipos.

Como a EEO é responsável por custos significativos relacionados à saúde,⁶³ será fundamental avaliar os melhores critérios diagnósticos, a modalidade diagnóstica menos invasiva para avaliação da atividade da doença e as melhores estratégias de tratamento, com ênfase no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas fáceis de usar e de baixo custo. A colaboração entre profissionais de saúde e pesquisadores é crucial para atender às necessidades clínicas dos pacientes.

Conflitos de interesse

CTF fez conferências, desenvolvimento de material científico e educacional e/ou apoio em projetos de pesquisa para Danone, FQM. MCV fez conferências, desenvolvimento de material científico e educacional e/ou apoio em projetos de pesquisa para Danone, Nestlé Nutrition Institute e Aché Laboratories. GTF é fundador da EnteroTrack e consultor da Shire, Direitos autorais – UpToDate. MC é consultora da Actelion, Shire, Allakos; recebeu financiamento de Pesquisa - Nutricia, Shire, Regeneron. FCB declara não haver conflitos de interesse.

Referências

- 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 adults. *United Eur Gastroenterol J*. 2017;5:335–58.
- 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.
- Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, Gupta SK, Justinich C, Putnam PE, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology*. 2007;133:1342–63.
- Landres RT, Kuster GG, Strum WB. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology*. 1978;74:1298–301.
- Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia: a distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci*. 1993;38:109–16.
- Blanchard C, Wang N, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis: pathogenesis, genetics, and therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:1054–9.
- Arias A, Perez-Martinez I, Tenias JM, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:3–15.
- Furuta GT, Straumann A. Review article: the pathogenesis and management of eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:173–82.
- Ferreira CT, Vieira MC, Vieira SM, Silva GS, Yamamoto DR, Silveira TR. Eosinophilic esophagitis in 29 pediatric patients. *Arq Gastroenterol*. 2008;45:141–6.
- Simon D, Marti H, Heer P, Simon HU, Braathen LR, Straumann A. Eosinophilic esophagitis is frequently associated with IgE-mediated allergic airway diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:1090–2.
- Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:11–28.
- DeBrosse CW, Case JW, Putnam PE, Collins MH, Rothenberg ME. Quantity and distribution of eosinophils in the gastrointestinal tract of children. *Pediatr Dev Pathol*. 2006;9:210–8.
- DeBrosse CW, Rothenberg ME. Allergy and eosinophil-associated gastrointestinal disorders (EGID). *Curr Opin Immunol*. 2008;20:703–8.
- Cianferoni A, Spergel J. Eosinophilic esophagitis: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2016;50:159–74.
- Moawad FJ. Eosinophilic esophagitis: incidence and prevalence. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2018;28:15–25.
- Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C, Hernandez-Alonso M, Mateos JM, Fernandez-Bermejo M, et al. Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:110–7.
- Molina-Infante J, Bredenoord AJ, Cheng E, Dellon ES, Furuta GT, Gupta SK, et al. Proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia: an entity challenging current diagnostic criteria for eosinophilic oesophagitis. *Gut*. 2016;65:524–31.
- Gutiérrez-Junquera C, Fernandez-Fernandez S, Cilleruelo ML, Rayo A, Echeverria L, Borrell B, et al. High prevalence of response to proton-pump inhibitor treatment in children with esophageal eosinophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;62:704–10.
- Molina-Infante J, Rodriguez-Sanchez J, Martinek J, van Rhijn BD, Krajcivova J, Rivas MD, et al. Long-term loss of response in proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia is uncommon and influenced by CYP2C19 genotype and rhinoconjunctivitis. *Am J Gastroenterol*. 2015;110:1567–75.
- Molina-Infante J, Gonzalez-Cordero PL, Lucendo AJ. Proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia: still a valid diagnosis? *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33:285–92.
- Moawad FJ, Schoepfer AM, Safroneeva E, Ally MR, Chen YJ, Maydonovitch CL, et al. Eosinophilic oesophagitis and proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia have similar clinical, endoscopic and histological findings. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:603–8.
- Dellon ES, Speck O, Woodward K, Gebhart JH, Madanick RD, Levinson S, 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. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1854–60.
- Cheng E, Zhang X, Huo X, Yu C, Zhang Q, Wang DH, et al. Omeprazole blocks eotaxin-3 expression by oesophageal squamous cells from patients with eosinophilic oesophagitis and GORD. *Gut*. 2013;62:824–32.
- Zhang X, Cheng E, Huo X, Yu C, Zhang Q, Pham TH, et al. Omeprazole blocks STAT6 binding to the eotaxin-3 promoter in eosinophilic esophagitis cells. *PLoS ONE*. 2012;7:e50037.
- Durrani S, Rothenberg M. Recent advances in eosinophilic esophagitis. *F1000 Res*. 2017;6:1775.
- Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA, Katzka DA. ACG clinical guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol*. 2013;108:679–92.
- Straumann A, Spichtin HP, Grize L, Bucher KA, Beglinger C, Simon HU. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a

- follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology*. 2003;125:1660–9.
28. Rea F, Caldaro T, Tambucci R, Romeo EF, Caloisi C, Torroni F, et al. Eosinophilic esophagitis: is it also a surgical disease? *J Pediatr Surg*. 2013;48:304–8.
 29. Gutierrez-Junquera C, Fernandez-Fernandez S, Cilleruelo ML, Rayo A, Echeverria L, Borrell B, et al. Long-term treatment with proton-pump inhibitors is effective in children with eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67:210–16.
 30. Wen T, Dellon ES, Moawad FJ, Furuta GT, Aceves SS, Rothenberg ME. Transcriptome analysis of proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia reveals proton pump inhibitor-reversible allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135:187–97.
 31. 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.
 32. 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.
 33. Dohil R, Newbury R, Fox L, Bastian J, Aceves S. Oral viscous budesonide is effective in children with eosinophilic esophagitis in a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2010;139:418–29.
 34. Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, Liacouras CA. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:777–82.
 35. Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Liacouras CA. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95:336–43.
 36. Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, Hess T, Nelson SP, Emerick KM, et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histological outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1097–102.
 37. Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut*. 2013;62:489–95.
 38. Dellon ES, Cotton CC, Gebhart JH, Higgins LL, Beitia R, Woosley JT, et al. Accuracy of the eosinophilic esophagitis endoscopic reference score in diagnosis and determining response to treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:31–9.
 39. Kim HP, Vance RB, Shaheen NJ, Dellon ES. The prevalence and diagnostic utility of endoscopic features of eosinophilic esophagitis: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:988–96.
 40. Molina-Infante J, Lucendo AJ. Proton pump inhibitor therapy for eosinophilic esophagitis: a paradigm shift. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:1770–3.
 41. Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Corkins MR, et al. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:165–73.
 42. Teitelbaum JE, Fox VL, Twarog FJ, Nurko S, Antonioli D, Gleich G, et al. Eosinophilic esophagitis in children: immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. *Gastroenterology*. 2002;122:1216–25.
 43. Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C, Kirby C, Jameson SC, Buckmeier BK, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology*. 2006;131:1381–91.
 44. Munoz-Persy M, Lucendo AJ. Treatment of eosinophilic esophagitis in the pediatric patient: an evidence-based approach. *Eur J Pediatr*. 2018;177:649–63.
 45. Murali AR, Gupta A, Attar BM, Ravi V, Koduro P. Topical steroids in eosinophilic esophagitis: systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31:1111–9.
 46. Alexander JA, Ravi K, Enders FT, Geno DM, Kryzer LA, Mara KC, et al. Montelukast does not maintain symptom remission after topical steroid therapy for eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:214–21.
 47. Lucendo AJ, De Rezende LC, Jiménez-Contreras S, Yagüe-Compadre JL, González-Cervera J, Mota-Huertas T, et al. Montelukast was inefficient in maintaining steroid-induced remission in adult eosinophilic esophagitis. *Dig Dis Sci*. 2011;56:3551–8.
 48. Stein ML, Collins MH, Villanueva JM, Kushner JP, Putnam PE, Buckmeier PK, et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:1312–9.
 49. Straumann A, Conus S, Grzonka P, Kita H, Kephart G, Bussmann C, et al. Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Gut*. 2010;59:21–30.
 50. Spergel JM, Rothenberg ME, Collins MH, Furuta GT, Markowitz JE, Fuchs G, et al. Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:456–63.
 51. Loizou D, Enav B, Komlodi-Pasztor E, Hider P, Kim-Chang J, Noonan L, et al. A pilot study of omalizumab in eosinophilic esophagitis. *PLoS ONE*. 2015;10:e0113483.
 52. Foroughi S, Foster B, Kim N, Bernardino LB, Scott LM, Hamilton RG, et al. Anti-IgE treatment of eosinophil-associated gastrointestinal disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:594–660.
 53. Ko E, Chehade M. Biological therapies for eosinophilic esophagitis: where do we stand? *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;55:205–16.
 54. Henderson CJ, Abonia JP, King EC, Putnam PE, Collins MH, Franciosi JP, et al. Comparative dietary therapy effectiveness in remission of pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129:1570–8.
 55. Peterson KA, Byrne KR, Vinson LA, Ying J, Boynton KK, Fang JC, et al. Elemental diet induces histologic response in adult eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:759–66.
 56. Molina-Infante J, Arias A, Barrio J, Rodriguez-Sanchez J, Sanchez-Cazalilla M, Lucendo AJ. Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: a prospective multicenter study. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134:1093–9.
 57. 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;146:1639–48.
 58. Kagalwalla AF, Wechsler JB, Amsden K, Schwartz S, Makhija M, Olive A, et al. Efficacy of a 4-food elimination diet for children with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017;15:1698–707.
 59. Kagalwalla AF, Amsden K, Shah A, Ritz S, Manuel-Rubio M, Dunne K, et al. Cow's milk elimination: a novel dietary approach to treat eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55:711–6.
 60. Chehade M, Sher E. Medical therapy versus dietary avoidance in eosinophilic esophagitis: which approach is better? *Allergy Asthma Proc*. 2017;38:170–6.
 61. Aceves SS, Newbury RO, Dohil R, Bastian JF, Broide DH. Esophageal remodeling in pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:206–12.
 62. Moawad FJ, Cheatham JG, DeZee KJ. Meta-analysis: the safety and efficacy of dilation in eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;38:713–20.
 63. Mukkada V, Falk GW, Eichinger CS, King D, Todorova L, Shaheen NJ. Health-related quality of life and costs associated with eosinophilic esophagitis: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:495–503.