



MESTRADO EM CIÊNCIAS  
AMBIENTAIS E SAÚDE

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
COORDENAÇÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU*  
MESTRADO EM CIÊNCIAS AMBIENTAIS E SAÚDE**

**DANIEL STROZZI**

**Frequência da Eosinofilia Esofágica em Pacientes  
Pediátricos Submetidos à Endoscopia Digestiva Alta em  
um Serviço Terciário**

Goiânia-Goiás

Setembro 2015



MESTRADO EM CIÊNCIAS  
AMBIENTAIS E SAÚDE

**DANIEL STROZZI**

**Frequência da Eosinofilia Esofágica em Pacientes  
Pediátricos Submetidos à Endoscopia Digestiva Alta em  
um Serviço Terciário**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Ambientais e Saúde, da Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Ambientais e Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Aparecido Divino da Cruz,  
PhD

Co-orientador: Prof. Dr. Gesmar Rodrigues Silva  
Segundo, PhD

Goiânia-Goiás

Setembro 2015

S926f Strozzi, Daniel

Frequência da Eosinofilia Esofágica em pacientes pediátricos submetidos à endoscopia digestiva alta em um serviço terciário [manuscrito] / Daniel Strozzi. – Goiânia, 2016.

56 f.: 30 cm

Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Ambientais e Saúde, Goiânia, 2016.

“Orientador: Prof. Dr. Aparecido Divino da Cruz”.

1. Esôfago – biópsia – crianças. 2. Esôfago – doença - diagnóstico. 3. Esofagite. I. Cruz, Aparecido Divino da (orient.). II. Pontifícia Universidade Católica de Goiás. III. Título.

CDU: 616.329 (043)

---



DISSERTAÇÃO DO MESTRADO EM CIÊNCIAS AMBIENTAIS E SAÚDE  
DEFENDIDA EM 02 DE SETEMBRO DE 2015 E CONSIDERADO  
Aprovado PELA BANCA EXAMINADORA:

1)         Aparecido          
Prof. Dr. Aparecido Divino da Cruz / PUC Goiás (Presidente)

2)         Cláudio          
Prof. Dr. Cláudio Carlos da Silva / UEG (Membro Externo)

3)         Wilson          
Prof. Dr. Wilson de Melo Cruvinel / PUC Goiás (Membro)

4)         Thaís          
Profa. Dra. Thaís Cidália Vieira Gigonzac / UEG (Suplente)

## DEDICATÓRIA

Aos que me trouxeram a este mundo, meus adorados pais Luiz Carlos Strozzi e Suely Scheidemantel Strozzi, que com tanta dedicação, fizeram-me ser quem eu sou.

À minha querida irmã Kathleen Strozzi, sempre disponível e carinhosa.

À minha companheira amiga Thaísa Alves Ferreira Strozzi, que compartilhou todo este desafio, sempre com imenso amor e muita paciência.

Aos meus filhotes queridos, Manuella, Vallentina, Stella e João Luiz, oásis nos momentos de grande cansaço e principais motivadores para o futuro.

À minha sogra e cunhados, que formam uma única família comigo.

A todos que fizeram parte desta longa caminhada estudantil até aqui: “Tia Cida”, Maria Aparecida de Freitas Fagotti “in memoriam” e “Tia Mariza”, Mariza Melita Fernandes, professoras alfabetizadoras que iniciaram esta jornada;

Aos mestres da Faculdade de Medicina da USS que propiciaram minha formação acadêmica;

Aos meus queridos chefes do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, Dr. João Ferreira de Melo e Dr. Wilson Tartuce Aun, demais professores e funcionários, que fizeram parte da minha especialização em Alergia e Imunologia;

Aos mestres e amigos do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, representados pelo Dr. Fábio Morato Castro e Dra. Ana Paula Moschione Castro, responsáveis pela minha pós-graduação e formação em alergia alimentar.

## AGRADECIMENTOS

Em princípio, agradeço a Deus pelo dom da vida. Vida esta, tão interessante e maravilhosamente desafiadora.

Aos meus familiares, que ao meu lado, tão arduamente enfrentaram este projeto por mim empreendido. Só eles sabem o que tiveram que aturar... E mesmo assim estiveram lá.

Aos meus alunos Marília Adriano Mekedessi e Marco Aurélio Botacim, pela boa vontade e disponibilidade com que se dispuseram para auxiliar-me na coleta de dados.

Aos colaboradores Marivaldo Dias da Costa, Prof. Dr. Pedro Henrique de Paula Silva que ajudaram-me na organização, execução e finalização dos dados estatísticos.

Ao “Instituto do Aparelho Digestivo”, na pessoa do Dr. José Eduardo Mekedessi, pelas portas abertas com que me recebeu e disponibilizou os dados dos pacientes, sem os quais não seria possível a realização deste trabalho.

Ao laboratório CAPC, representado por seus patologistas Dra. Yara Rocha Ximenes, Dr. Élbio Cândido de Paula e Dra. Luciana Ximenes Salustiano que da mesma forma, contribuíram com muita prestatividade para o fornecimento dos dados das biópsias.

Ao meu amigo Américo de Oliveira Silvério, que presenteou-me com seu precioso tempo no esclarecimento de dúvidas e dificuldades.

Aos pacientes, principal objeto e material deste estudo.

Ao Prof. Dr. Evans S. Dellon, Professor Associado da Escola de Saúde Pública da Universidade da Carolina do Norte, Estados Unidos, um dos principais pesquisadores deste assunto no mundo, que tão prontamente enviou-me seus diversos artigos e pesquisas nesta área.

Aos meus orientadores, Prof. Dr. Aparecido Divino da Cruz, Prof. Dra. Lysa Bernardes Minasi e Prof. Dr. Gesmar Rodrigues Silva Segundo, que, além de exemplos de profissionais

dedicados, conseguiram com muita paciência e carinho, extrair de mim “algo melhor” a cada avaliação e correção. Sem vocês, seria impossível finalizar esta empreitada com tanto êxito.

Por fim, agradeço a todos que de alguma forma colaboraram para este desfecho.

Foram trinta meses, durante os quais, muitos passaram pelo meu caminho deixando um pouco de si. Tiveram momentos de alegria, que serviram para acreditar na beleza da vida, e de dificuldade, que motivaram um crescimento pessoal único.

É muito difícil transformar sentimentos em palavras, mas serei eternamente grato a todos vocês, pessoas imprescindíveis para a realização e conclusão deste mestrado.

## RESUMO

**STROZZI, D. Frequência da Eosinofilia Esofágica em Pacientes Pediátricos Submetidos à Endoscopia Digestiva Alta em um Serviço Terciário.** 2015. 72 f. Dissertação de Mestrado em Ciências Ambientais e Saúde, Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, 2015.

A eosinofilia esofágica é uma condição inflamatória crônica do esôfago, presente tanto em crianças como adultos. Esta condição é encontrada em pacientes com sintomas de doenças gastroesofágicas, como a esofagite eosinofílica, a esofagite eosinofílica responsiva à inibidores de bomba de prótons e a doença do refluxo gastroesofágico. No entanto, a frequência desta condição em pacientes pediátricos no Brasil não é conhecida. Assim, o objetivo deste estudo foi de determinar a frequência da eosinofilia esofágica em pacientes pediátricos (0 – 15 anos) com sintomas de doenças gastroesofágicas, em um serviço terciário na região central do Brasil. Foram examinados os prontuários de 2.425 pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta com biópsia. Para o diagnóstico da eosinofilia esofágica as biópsias foram histologicamente avaliadas para determinar o número de eosinófilos por campo de grande aumento (400 x). Subsequentemente, a frequência da eosinofilia esofágica foi calculada. A frequência foi então comparada com as variáveis sexo e idade e os diagnósticos endoscópicos encontrados. Finalmente, os casos de eosinofilia esofágica foram correlacionados à variação de temperatura nos meses do ano em que os pacientes foram diagnosticados. A prevalência da eosinofilia esofágica foi estimada em 5,2% (126 do total de 2.425 pacientes apresentaram  $\geq 15$  eosinófilos por campo de grande aumento na biópsia esofágica). A porcentagem de pacientes do sexo masculino diagnosticados foi 2,5 vezes maior do que o percentual de pacientes do sexo feminino (71,4 e 28,6%, respectivamente). No entanto, a idade dos pacientes não foi um fator significativo analisado isoladamente. Foi observada uma diferença significativa entre os diagnósticos endoscópicos dos pacientes com eosinofilia esofágica, onde 73% apresentaram esofagite erosiva, 21,4% apresentaram esofagite não-erosiva e apenas 5,6% apresentaram um esôfago normal. Além disso, entre os pacientes com esofagite erosiva e não-erosiva eram predominantemente do sexo masculino. Não houve diferenças entre o sexo dos pacientes com o esôfago normal. A análise CART (classification and regression trees) demonstrou que o diagnóstico endoscópico foi a variável independente mais importante (100%), seguido pelo sexo (65%) e idade (27,3%) dos pacientes com esofagite eosinofílica. A análise CART mostrou também que a maioria dos pacientes diagnosticados apresentavam esofagite erosiva, eram do sexo masculino com idade



acima de 7 anos. Em contraste, os pacientes mais jovens (0-6 anos de idade), do sexo feminino com esofagite não-erosiva ou esôfago normal apresentaram o menor percentual de eosinofilia esofágica. A correlação dos casos de eosinofilia esofágica com a média de temperatura mensal foi moderada e inversamente proporcional (Pearson's correlation  $R^2 = -0.6$ ) pois, em temperaturas mais baixas houve um aumento moderado de casos de eosinofilia esofágica. Concluindo, este estudo relata, pela primeira vez, que eosinofilia esofágica é uma condição relativamente frequente em pacientes pediátricos na região central do Brasil que apresentaram sintomas associados a doenças gastroesofágicas. Este estudo também confirma que o diagnóstico preciso da eosinofilia esofágica requer tanto a avaliação dos sinais clínicos quanto a análise histológica das biópsias para determinar o número de eosinófilos na mucosa esofágica.

**Palavras chave:** biópsia esofágica, diagnóstico endoscópico, esofagite, esôfago, eosinófilos

## ABSTRACT

STROZZI, D. **Frequency of Esophageal Eosinophilia in Pediatric Patients that Underwent Upper Digestive Endoscopy in a Tertiary Service.** 2015. 72 p. Dissertação de Mestrado em Ciências Ambientais e Saúde, Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, 2015.

Esophageal eosinophilia is a chronic inflammatory condition, present in both children and adults. Patients with symptoms of gastroesophageal diseases such as eosinophilic esophagitis, eosinophilic esophagitis responsive to proton pump inhibitors and gastroesophageal reflux disease are commonly diagnosed with esophageal eosinophilia. However, in Brazil, there is a lack of information on the frequency of this condition. Therefore, the objective of this study was to determine the frequency of esophageal eosinophilia in pediatric patients (0- 15 years) with symptoms of gastroesophageal diseases, in a tertiary care service in the central region of Brazil. The medical report of 2,425 patients that underwent gastroesophageal endoscopy with biopsy were analyzed. Esophageal eosinophilia was diagnosed in patients with  $\geq 15$  eosinophils per high powered field (400x). Subsequently, the frequency of esophageal eosinophilia was calculated, and compared with the variables sex, age and the endoscopic diagnostic. Finally, the frequency of esophageal eosinophilia was correlated with the fluctuations of monthly temperature over the diagnosis year. The frequency of esophageal eosinophilia was estimated at 5.2% (126 patients from 2,425 had  $\geq 15$  eosinophils per high powered field in esophageal biopsy). Furthermore, there was a significant difference between the male and female patients, where the percentage of male patients with esophageal eosinophilia was 2.5 times higher than the percentage of female patients (71.4 and 28.6% respectively). There was also a significant difference between the endoscopic diagnostics of patients with esophageal eosinophilia, where 73% had erosive esophagitis, 21.4% had non-erosive esophagitis and only 5.6% of the patients had a normal esophagus diagnostic. From these patients, the male patients had a higher percentage of erosive and non-erosive esophagitis than the female patients, while there was no sex difference for patients with a normal esophagus. The classification and regression tree (CART) analysis determined the endoscopic diagnostic as the most important independent variable (100%), followed by the sex (65%) and age (27.3%) of the patients with esophageal eosinophilia. Moreover, the CART analysis showed an interaction between all the independent variables. The majority of patients diagnosed with esophageal eosinophilia were older (7-15 years of age) males patients with erosive esophagitis, while the younger (0-6 years of age) female patients with non-erosive

esophagitis or normal esophagus showed the lowest percentage of diagnosed cases. Furthermore, there was a moderate inverse relationship between the number of esophageal eosinophilia cases and the average monthly temperature in 2012 (Person's correlation  $R^2 = -0.6$ ), with a slight increase of esophageal eosinophilia in the colder months of the year. In conclusion, this study shows, for the first time, that esophageal eosinophilia is relatively frequent in pediatric patients with symptoms of gastroesophageal diseases in the central region of Brazil. This study also confirms that for a reliable diagnosis of esophageal eosinophilia is necessary to consider the clinical signs and the histological analysis of esophageal biopsies.

**Keywords:** endoscopic diagnostic, esophageal biopsy, esophagitis, esophagus, eosinophils

## SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.....	iv
AGRADECIMENTOS .....	v
RESUMO .....	vii
ABSTRACT .....	ix
LISTA DE TABELAS .....	xiii
LISTA DE FIGURAS .....	xiv
LISTA DE ABREVIACÕES .....	xvi
1. INTRODUÇÃO .....	1
1.1 Histórico.....	1
1.2 Definições .....	2
1.2.1 Esofagite eosinofílica (EoE) .....	4
1.2.1.1 Epidemiologia .....	4
1.2.1.2 Sinais clínicos.....	5
1.2.1.3 Diagnóstico.....	6
1.2.1.4 Tratamento.....	7
1.2.2 Eosinofilia esofágica responsiva à inibidores da bomba de próton (EER-IBP).....	8
1.2.2.1 Diagnóstico.....	9
1.2.2.2 Tratamento.....	9
1.2.3 Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) .....	10
1.2.3.1 Epidemiologia .....	10
1.2.3.2 Sinais clínicos.....	11
1.2.3.3 Diagnóstico.....	11
1.2.3.4 Tratamento.....	11
1.3 Etiologia ambiental, imunopatológica e genética da eosinofilia esofágica.....	13
1.3.1 Fatores ambientais.....	14
1.3.2 Fatores imunopatológicos .....	15
1.3.3 Fatores genéticos .....	17
2. JUSTIFICATIVA .....	19
3. OBJETIVOS .....	20
3.1 Objetivo geral.....	20
3.2 Objetivos específicos .....	20

4. ARTIGO CIENTÍFICO* .....	21
Abstract	22
4.1 Introduction .....	23
4.2 Materials and methods .....	24
4.2.1 Study and patients .....	24
4.2.2 Upper digestive endoscopy and histology of biopsies .....	24
4.2.3 Statistical analysis .....	25
4.3 Results .....	25
4.4 Discussion .....	32
5. CONCLUSÃO .....	36
6. REFERÊNCIAS.....	38
7. APÊNDICES .....	48
7.1 Apêndice A - Formulário eletrônico do Google para coleta dos resultados das Endoscopias Digestivas Altas no Instituto do Aparelho Digestivo .....	48
7.2 Apêndice B - Formulário eletrônico do Google para coleta dos resultados histopatológicos no laboratório CAPC .....	51
8. ANEXOS .....	53
8.1 Anexo A – Declaração da aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa .....	53

**LISTA DE TABELAS**

- Tabela 1.** Frequency table with the sex of all patients that underwent upper digestive endoscopy in a tertiary care service in Goiânia. .... 26
- Tabela 2.** Frequency table with the age of all patients that underwent upper digestive endoscopy in a tertiary care service in Goiânia. .... 27
- Tabela 3.** Frequency table with the endoscopic diagnostic of all patients that underwent upper digestive endoscopy in a tertiary care service in Goiânia. .... 27

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Comparação histológica de biópsias esofágicas normal (A) e eosinofílica (B). Magnificação 40x. .... 3
- Figura 2.** Representação dos diagnósticos endoscópicos de pacientes que foram submetidas à endoscopia digestiva alta. A) esôfago normal, B) esofagite não-erosiva e C) esofagite erosiva.3
- Figura 3.** Representação esquemática das doenças gastroesofágicas relacionadas à eosinofilia esofágica. .... 4
- Figura 4.** Etiologia ambiental, imunológica e genética envolvidas na patogênese da eosinofilia esofágica. O recrutamento dos eosinófilos pelo produto do gene eotaxina-3 (CCL26) e os tipos de tratamento disponíveis. Os aeroalérgenos, alérgenos alimentícios e sensibilização da pele estão implicados na patogênese da EE. A quimiotaxia dos eosinófilos promovidas pela resposta imunológica a processos inflamatórios. Tratamentos através de restrição alimentar, glicocorticoides e anti-IL5 promovem melhoras nos sinais clínicos e histológicos de pacientes com EE. Inibidores da bomba de próton promovem a melhora dos sintomas associados com a EE (Adaptado de: Blanchard, Wang e Rothenberg, 2006). .... 14
- Figura 5.** Processos imunopatológicos da eosinofilia esofágica. A resposta imune celular é iniciada pelas células dendríticas que ativam os linfócitos T CD4 (Th2). Através da interleucinas e quimiocinas ocorre a quimiotaxia dos granulócitos (eosinófilos e mastócitos). Esta células efetivas migram até o tecido epitelial esofágico causando a disfunção celular (inflamação, fibrose e estenose). Os linfócitos Th2 são também responsáveis pela ativação dos linfócitos B, que secretam os anticorpos IgE em resposta aos antígenos reconhecidos pelas células dendríticas. .... 16
- Figura 6.** Patogênese molecular da eosinofilia esofágica. Um estímulo alérgico inicia a transição do esôfago normal para um fenótipo eosinofílico. O gene *TSLP* ativa as células dendríticas a produzirem uma resposta Th2 e um aumento na produção da IL-13. Um aumento na expressão do gene eotaxina-3 (*CCL26*) promove a migração dos eosinófilos da corrente sanguínea para o tecido esofágico. TGF- $\beta$  e a IL-13 são secretados pelos eosinófilos e mastócitos que estimulam a produção do *POSTN*. A perda de função do gene *FLG*, pela alta produção da IL-13, aumenta a inflamação promovida pelas células Th2 (Adaptado de: Sherrill e Rothenberg, 2011). .... 17
- Figura 7.** Percentage of patients with esophageal eosinophilia for each independent variable. A) Endoscopic diagnostic, B) Endoscopic diagnostic x Sex and C) Age. Different letter denotes a significant difference ( $p < 0.001$ , Pearson's Chi-squared post hoc). .... 29
- Figura 8.** Relative importance of all independent variables derived from the CART model. . 30

**Figura 9.** Univariate classification and regression tree explaining 77% of the variability in the model. The CART model is based on the dependent variable esophageal eosinophilia and independent variables endoscopic diagnostic, sex and age. The bars in the bottom of each node represents the frequency of esophageal eosinophilia cases within the interaction. .... 31

**Figura 10.** Correlation between the number of esophageal eosinophilia (EE) cases (n=126) with the monthly average temperature in 2012. Person`s correlation with an  $R^2 = -0.6$ ..... 32



**LISTA DE ABREVIACOES**

<b>CART</b>	Classification and regression trees
<b>CAPN14</b>	Calpain 14
<b>CCL26</b>	Chemokine (C-C motif) ligand 26
<b>CGA</b>	Campo de grande aumento
<b>CPA3</b>	Carboxypeptidase A3
<b>DNA</b>	cido desoxirribonucleico
<b>DRGE</b>	Doença do refluxo gastroesofágico
<b>Dsg1</b>	Desmoglein 1
<b>EE</b>	Eosinofilia esofágica (Esophageal eosinophilia)
<b>EER-IBP</b>	Eosinofilia esofágica responsiva  inibidores da bomba de prton
<b>EoE</b>	Esofagite eosinofílica (Eosinophilic esophagitis)
<b>EUA</b>	Estados Unidos da Amrica
<b>FLG</b>	Filaggrin
<b>GERD</b>	Gastroesophageal reflux disease
<b>GM-CSF</b>	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
<b>IAD</b>	Instituto do Aparelho Digestivo
<b>IBP</b>	Inibidor da bomba de prton
<b>IL</b>	Interleucinas
<b>KCNJ2</b>	Potassium channel, inwardly rectifying subfamily J
<b>mRNA</b>	cido ribonucleico mensageiro

<b><i>POSTN</i></b>	Periostin osteoblast specific factor
<b><i>PPI-REE</i></b>	Proton pump inhibitor responsive esophageal eosinophilia
<b><i>RANTES</i></b>	Regulated upon activation, normal T-cells expressed and secreted
<b><i>TGF-<math>\beta</math></i></b>	Transforming growth factor beta
<b><i>Th2</i></b>	Célula T auxiliar
<b><i>TPSB2</i></b>	Tryptase beta 2
<b><i>TSLP</i></b>	Thymic stromal lymphopoietin
<b><i>USA</i></b>	United States of America

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 Histórico

A primeira referência específica da observação de um granuloma eosinofílico localizado no tubo digestivo foi registrada durante a investigação de um granuloma infeccioso da região intestinal, verificada concomitante a uma lesão do piloro, possivelmente eosinofílica (MOCK, 1931). Casos semelhantes foram observados em pacientes alérgicos à cebola que desenvolveram um granuloma eosinofílico localizado no antro pilórico, assim como pacientes com história de alergia ao *neo-arsfenamina* que desenvolveram lesões do tipo granuloma eosinofílico no jejuno (KAJSER, 1937). Os casos de granuloma eosinofílico ganharam maior atenção a partir de dois relatos sobre o efeito de alérgenos sobre o trato gastrointestinal (AFENDULIS; GÜLZOW, 1938; HANSEN; SIMONSEN, 1937). Posteriormente, Affendoulis (1943) relatou dois casos de alergia à drogas associados à gastrite e um outro de gastrite alérgica após a ingestão de queijo (SALMON; PAULLEY, 1967).

Alguns autores consideram, no entanto, como o primeiro relato de caso com acometimento gastrointestinal e infiltração eosinofílica a descrição de um paciente do sexo masculino com diagnóstico de asma e sintomas de disfagia (DOBBINS; SHEAHAN; BEHAR, 1977). Em 1978, foi descrito o primeiro caso de infiltração eosinofílica do esôfago em um adulto com acalasia vigorosa, sendo considerada uma variante da gastroenterite eosinofílica que poderia predispor à dismotilidade esofágica (LANDRES; KUSTER; STRUM, 1978).

Em 1993, foram realizados os primeiros estudos para a comparação de pacientes com esofagite eosinofílica (EoE) isolada e pacientes com a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) (ATTWOOD et al., 1993). Naquele estudo, os pacientes apresentavam um número  $\geq 20$  eosinófilos nas amostras de biópsia do esôfago. No entanto, não apresentavam anormalidades na mucosa ou na anatomia do esôfago. A seguir, uma série de pacientes com EoE foi descrita associados a sintomas alérgicos e estreitamentos esofágicos, que apresentaram boa resposta ao tratamento com corticosteroides sistêmicos (VITELLAS et al., 1995).

No entanto, existe uma considerável sobreposição entre os quadros clínicos e achados histológicos na DRGE, na EoE e na sensibilidade à proteínas de determinados alimentos (ABONIA; ROTHENBERG, 2012). Eosinófilos têm sido encontrados na mucosa esofágica de crianças com a DRGE, mas isso foi descrito antes do conhecimento da existência da EoE e da esofagite por alergia ao leite ou outras proteínas. A EoE foi também observada em pacientes sem DRGE e mediante esta observação foi descrita uma nova condição clínico-patológica caracterizada pelo acúmulo de eosinófilos ( $\geq 15$ ) na mucosa do esôfago (ATTWOOD et al., 1993).

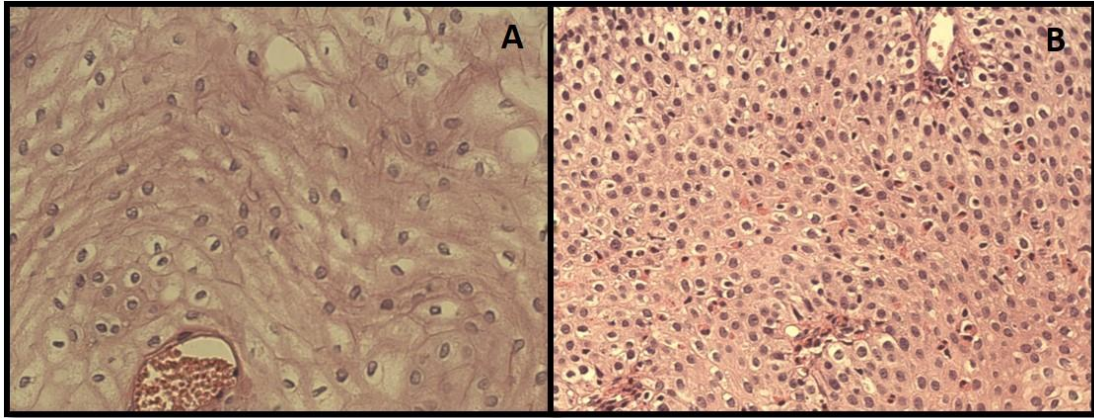
Em 1998, a EoE foi confirmada em pacientes que a despeito de apresentarem sintomas semelhantes à DRGE, não apresentavam melhoras com o tratamento com inibidores de bomba de prótons (IBP). Estes pacientes exibiam uma severa infiltração eosinofílica do esôfago anterior como uma média de 34 eosinófilos por campo de grande área (CGA - 400x), histologia do duodeno normal e uma pequena quantidade de refluxo ácido (LIACOURAS et al., 1998). Assim foi possível demonstrar a diferença entre a DRGE e a EoE baseada na resposta ao tratamento supressor de ácido, sugerindo que a EoE deveria ter um tratamento específico (RUCHELLI et al., 1999).

Somente em 2007 um grupo de especialistas se reuniu para discutir esses novos achados e, daquele encontro, resultou o primeiro consenso sobre a EoE (FURUTA et al., 2007). Estes achados foram revisados em 2011, com a introdução de uma nova doença causada pelo acúmulo dos eosinófilos, a eosinofilia esofágica responsiva à inibidores da bomba de prótons (EER-IBP) (LIACOURAS et al., 2011). Assim foi reconhecido que a EoE, a EER-IBP e a DRGE são as doenças gastroesofágicas que mais prevalecem em pacientes que apresentam o acúmulo de eosinófilos na mucosa do esôfago característico da eosinofilia esofágica, e foram então definidos os conceitos, sinais clínicos, diagnósticos e tratamentos adequados para pacientes que apresentam estas doenças eosinofílicas esofágicas.

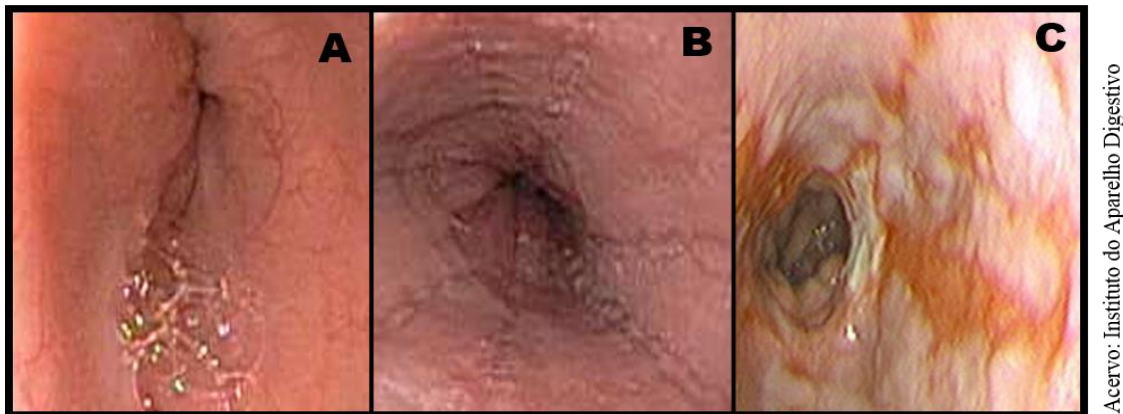
## 1.2 Definições

Em condições normais, não são encontrados eosinófilos na região esofágica, sendo assim, qualquer número destas células neste local é considerado anormal e digno de nota. A eosinofilia esofágica (EE) se caracteriza pela presença de eosinófilos no esôfago. A EE é uma condição inflamatória crônica causada pelo acúmulo de eosinófilos ( $\geq 15$  por CGA) na mucosa

do esôfago (Figura 1). Além do aumento dos eosinófilos na mucosa do esôfago, os pacientes com EE apresentam diferentes diagnósticos endoscópicos como esôfago normal, esofagites erosiva e não-erosiva (Figura 2).

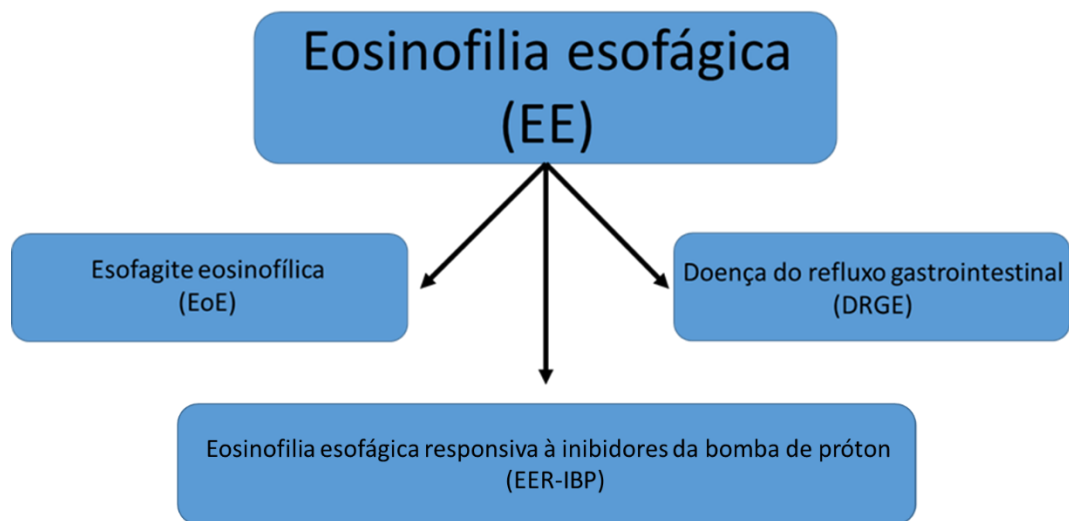


**Figura 1.** Comparação histológica de biópsias esofágicas normal (A) e eosinofílica (B). Magnificação 40x.



**Figura 2.** Representação dos diagnósticos endoscópicos de pacientes que foram submetidas à endoscopia digestiva alta. A) esôfago normal, B) esofagite não-erosiva e C) esofagite erosiva.

O acúmulo de eosinófilos que caracteriza a EE pode causar diferentes patologias, e para o melhor entendimento as doenças eosinofílicas esofágicas foram sistematizadas nas seguintes definições: esofagite eosinofílica (EoE), eosinofilia esofágica responsiva à inibidores da bomba de próton (EER-IBP) e doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) (Figura 3).



**Figura 3.** Representação esquemática das doenças gastroesofágicas relacionadas à eosinofilia esofágica.

### 1.2.1 Esofagite eosinofílica (EoE)

A EoE é uma doença crônica e imunomediada do esôfago, caracterizada clinicamente por manifestações de disfunção esofágica e histologicamente por inflamação predominantemente eosinofílica (LIACOURAS et al., 2011). Em um estudo de atualização sobre a EoE, definiram-na como uma doença esofágica em que o diagnóstico é feito considerando tanto as informações clínicas quanto as histológicas, sem que qualquer um desses parâmetros seja interpretado isoladamente (DELLON et al., 2013a).

#### 1.2.1.1 Epidemiologia

Apesar da EoE promover uma alta morbidade digestiva em crianças e adultos, existem poucos dados sobre sua prevalência no mundo. Entre os estudos realizados, no Oeste da Austrália foi observado um aumento significativo na prevalência da EoE entre 1995 a 2004. Neste período, os casos de EoE aumentaram de 0,05 para 0,89 por 10.000 pacientes com uma idade média de 6,58 anos. Foi observado também um aumento na gravidade dos casos,

determinado pelo número de células inflamatórias ( $\geq 40$  eosinófilos/CGA) (CHERIAN; SMITH; FORBES, 2006).

Entre 1997 e 2012, na Dinamarca, foram documentados 1.708 pacientes com EE, dos quais 844 foram definidos como EoE. Os dados indicaram um aumento de 19,5 vezes na incidência da EoE (0,13/100.000 – 2,6/100.000) neste período. Em 2007, somente sete novos casos de EoE foram identificados e, em contrapartida, 145 novos casos em 2012 (do total de 769 casos/2012) totalizando uma prevalência de 13,8/100 000 neste ano. Apesar do número de biópsias ter permanecido constante, no intervalo de tempo analisado, a incidência e prevalência da EoE aumentou cerca de 45 vezes nos últimos 15 anos. Assim, o crescimento da incidência e prevalência de EoE na Dinamarca nos últimos 15 anos não foi relacionado ao aumento do número de pacientes que realizaram biópsias esofágicas (DELLON et al., 2015).

Em estudo realizado na Universidade da Carolina do Norte – EUA, foram analisados 388 indivíduos com idade média de 33,5 anos, sendo 65% homens que apresentavam disfagia (55,8%) e pelo menos 1 tipo de alergia (52,8%), no período de 2008 a 2011. A prevalência observada foi de 56,7/100.000 pessoas, atingindo uma taxa de 114,6/100.000 homens com idade entre 35 - 39 anos (DELLON, 2014). Em outro estudo, a prevalência da EoE foi estimada em 0,5 - 1 caso por 1000 pessoas nos EUA. A incidência de EoE foi de aproximadamente 10 casos/10.000 pessoas por ano. As possíveis razões para o rápido aumento da incidência e prevalência de EoE incluem: mudanças nos alérgenos alimentares e aeroalérgenos, diminuição da frequência de infecção por *Helicobacter pylori* e exposição precoce aos alérgenos (DELLON et al., 2014).

Uma vez que o reconhecimento e diagnóstico da EoE ainda são limitados e dependentes da precisão da Classificação Internacional de Doenças, acredita-se que a prevalência mundial da EoE possa estar subestimada. Além disso, a EoE não possui incidência e prevalência conhecidas no Brasil, sendo apenas relatada em casos isolados ou série de casos publicados em diversos centros (CURY; SCHRAIBMAN; FAINTUCH, 2004; FERREIRA et al., 2008; PINHEIRO et al., 2013; RODRIGUES et al., 2013).

#### 1.2.1.2 Sinais clínicos

As manifestações clínicas sugestivas da EoE são inespecíficas e se modificam em determinadas épocas da vida. Os lactentes e pré-escolares normalmente apresentam

irritabilidade e recusa alimentar, enquanto crianças em idade escolar apresentam vômitos e dores abdominais (ACEVES et al., 2007; MUKKADA et al., 2010). Os sintomas mais comuns e sugestivos da EoE infantil são: aversão alimentar, vômitos, regurgitação, sintomas de DRGE refratários ao tratamento clínico e cirúrgico, impactação alimentar, disfagia e estagnação de crescimento e/ou peso (FURUTA et al., 2007). Nos adultos a EoE normalmente é silenciosa, evoluindo para sintomas mais significantes e persistentes (KATZKA, 2008). A maior parte dos adultos apresentam os sintomas clássicos, como a impactação alimentar ou disfagia intermitente, principalmente com alimentos sólidos assim como dor torácica, pirose e dor epigástrica (FURUTA et al., 2007; STRAUMANN et al., 2012).

Adicionalmente, as manifestações extra-esofágicas da EoE podem também acometer o trato respiratório, causando rinite, sinusite, adenoidite, pneumonia, sibilos, disfonia, rouquidão e tosse (DAUER et al., 2005; ORENSTEIN et al., 2000; PUTNAM, 2008). Ainda podem ser observadas patologias laríngeas com estenose subglótica (DAUER et al., 2006; HARTNICK et al., 2002), cistos e nódulos de pregas vocais (THOMPSON; ORVIDAS, 2008), laringite recorrente (PUTNAM, 2008) e edema laríngeo crônico refratário ao tratamento convencional de DRGE (HARTNICK et al., 2002).

### 1.2.1.3 Diagnóstico

A EoE é um distúrbio clínico-patológico que para ser diagnosticado analisando-se tanto as informações clínicas quanto as análises histopatológicas de biópsias esofágicas, sem que nenhum desses parâmetros sejam interpretados de forma isolada, podendo ser definida pelos critérios a seguir (DELLON et al., 2013a):

1. Sintomas clínicos de disfunção esofágica;
2. Inflamação predominantemente eosinofílica apresentando  $\geq 15$  eosinófilos por CGA na biópsia esofágica;
3. Eosinofilia restrita à mucosa esofágica e persistente após o tratamento com IBP;
4. Exclusão de causas secundária de eosinofilia esofágica como DRGE.

A quantificação de eosinófilos teciduais continua sendo o padrão ouro para o diagnóstico da EoE. Mas este marcador tem baixa especificidade, uma vez que a distribuição



dos eosinófilos na mucosa da parede do esôfago não é uniforme. O uso de testes alérgicos também é recomendado, principalmente nos casos de EoE associada a outras doenças alérgicas (ABONIA; ROTHENBERG, 2012).

#### 1.2.1.4 Tratamento

Os pacientes que apresentam EoE podem ser tratados de três formas diferentes, sendo elas, a restrição alimentar, os tratamentos farmacológicos e endoscópicos. No entanto, a combinação de dois ou mais tratamentos oferece uma maior chance de eliminar os sintomas e evitar o reaparecimento da doença. Isto acontece pois a EoE necessita de tratamento de longo prazo, e os sintomas podem agravar em severidade se o tratamento for interrompido (DELLON et al., 2013a).

A base do tratamento na EoE é a dieta de eliminação, que pode ser de três tipos: a eliminação direcionada através dos testes alérgicos, eliminação empírica ou a eliminação à base de fórmula de aminoácidos (HENDERSON et al., 2012). Existe uma alta resposta a dietas de eliminação, especialmente a restrição de alimentos com característica ácida ou básica (MARKOWITZ et al., 2003). O reaparecimento dos sintomas através de reintrodução dos alimentos restritos mostra que a EoE é uma doença com um componente mediado por reações alérgicas a certos tipos de alimentos (SPERGEL et al., 2005; SPERGEL et al., 2012a).

As dietas de eliminação recomendam a restrição empírica dos seis grupos de alimentos que apresentam maior risco alergênico, incluindo leite, ovos, soja, trigo, amendoim, castanhas e frutos do mar (KAGALWALLA et al., 2006). Os tratamentos de restrição alimentar são eficientes e reforçam a etiologia mediada por antígeno na EoE (SPERGEL, 2007). Podem também ser realizados testes alergênicos extensivos para avaliar o nível de alergia a determinados alimentos (SPERGEL et al., 2002).

O tratamento da EoE utilizando corticosteroides tópicos ou sistêmicos representa a terapia primária de escolha. O tratamento mais efetivo é realizado com o uso tópico de corticosteroides, como a fluticasona ou a budesonida, para o controle da inflamação esofágica (BUTZ et al., 2014; GUPTA; VITANZA; COLLINS, 2015). O aumento do número de eosinófilos na mucosa do esôfago provoca também o aumento da liberação das citocinas pro-inflamatórias no local. Por exemplo, as interleucinas, como a IL-13, agem como importantes

mediadores nos processos inflamatórios associados com a EoE, portanto, observa-se uma resposta remissiva significativa ao tratamento com glicocorticoides para estes casos (BLANCHARD et al., 2007).

Os corticosteroides sistêmicos estão reservados para casos com sintomas graves ou quando os tratamentos acima mencionados falharam (CALDWELL et al., 2010). O uso de corticosteroides sistêmicos no tratamento de EoE promove melhoras significativas tanto nos sintomas clínicos quanto na histologia esofágica (LIACOURAS et al., 1998). No entanto, os corticoides sistêmicos promovem diversos efeitos colaterais, como o aumento no risco de infecções, osteoporose, disfunções gástricas, hipertensão arterial, entre outras (PEREIRA et al., 2007).

O uso de anticorpos no tratamento de doenças inflamatórias, nas quais as citocinas pro-inflamatórias estão envolvidas, pode ser eficiente em pacientes que apresentam a EoE. As citocinas, como a IL-5, além de promover o acúmulo de eosinófilos, fazem parte da cadeia inflamatória (ASSA'AD et al., 2011; BLANCHARD et al., 2007; BLANCHARD et al., 2010; OTANI et al., 2013). O reslizumabe, por exemplo, é uma droga que controla os níveis da IL-5 e assim promove uma redução significativa de eosinófilos em pacientes com EoE (SPERGEL et al., 2012b; WALSH, 2009). Outras drogas, como por exemplo, o mepolizumabe, que é um anticorpo humanizado designado como uma terapia anti-IL5, também promove uma melhora significativa em pacientes com EoE (ABONIA; ROTHENBERG, 2012; OTANI et al., 2013; STEIN et al., 2006; STRAUMANN et al., 2009).

A dilatação do esôfago é uma opção selecionada aos pacientes com EoE que apresentam estenose de esôfago não responsivos aos tratamentos de restrição alimentar e/ou farmacológico. Este procedimento pode ser utilizado como um tratamento relativamente simples para aliviar as complicações promovidas pela EoE. Porém, as dilatações endoscópicas de rotina não devem ser utilizadas como monoterapia e sim aliadas aos tratamentos citados acima. A dilatação esofágica realizada rotineiramente não se mantém eficaz, apresentando riscos como escoriações e injúrias esofágicas, assim como a diminuição a resposta aos outros tipos de tratamentos médicos (CALVET; VILLORIA, 2014).

### 1.2.2 Eosinofilia esofágica responsiva à inibidores da bomba de próton (EER-IBP)

A EER-IBP é uma doença crônica e inflamatória definida pela presença de  $\geq 15$  eosinófilos por CGA na biópsia esofágica, caracterizando assim quadro clínico suspeito de EoE, mas que apresenta uma boa resposta clínica e anatomopatológica após o tratamento com

IBP (DELLON et al., 2013b). A EER-IBP foi classificada como uma doença distinta das outras doenças eosinofílicas esofágicas como a EoE e DRGE. A EER-IBP foi inicialmente observada em alguns casos pediátricos (NGO et al., 2006), no entanto, representa aproximadamente um terço dos pacientes que apresentam casos de EE (DRANOVE et al., 2009; MOLINA–INFANTE et al., 2011; SAYEJ et al., 2009).

Os sinais clínicos, a histologia e as características endoscópicas da EoE e da EER-IBP se sobrepõem, sendo assim indistinguíveis a não ser mediante do tratamento com IBP (MOAWAD et al., 2014). No entanto, devido ao aumento do número de pacientes diagnosticados com EER-IBP, existe a recomendação de que seja considerado um novo fenótipo para os pacientes com EoE (LIACOURAS et al., 2011). Enquanto a EoE é aceita como uma doença imunomediada, a etiologia imunopatológica e molecular da EER-IBP permanece em grande parte desconhecida (WEN et al., 2015). Assim, por ser uma doença eosinofílica esofágica descoberta recentemente, até o momento, não existem publicações relativas a sua epidemiologia.

#### 1.2.2.1 Diagnóstico

Como descrito anteriormente, a EER-IBP deve ser diagnosticada quando os pacientes apresentam sintomas esofagianos e achados histológicos de EE, mas demonstram resposta sintomática e histológica ao tratamento com IBP. Neste momento, a EER-IBP é considerada separadamente da EoE, mas não necessariamente, uma manifestação de DRGE (DELLON et al., 2013b).

#### 1.2.2.2 Tratamento

O tratamento para os pacientes com EER-IBP consiste em manter os IBP (MOLINA–INFANTE et al., 2011), porém a dose e o tempo de uso serão controlados pelo médico que acompanha cada paciente não existindo ainda consenso quanto ao tempo de tratamento.

### 1.2.3 Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)

A DRGE é possivelmente uma das doenças gastroesofágicas mais frequentemente encontradas. Esta doença é caracterizada pela passagem do conteúdo gástrico para o esôfago, com ou sem regurgitação e/ou vômito, ocasionando sintomas ou complicações que se associam à morbidade (LIGHTDALE et al., 2013). A DRGE engloba um espectro de desordens em que o refluxo gástrico causa diversos sintomas e danos à mucosa do esôfago (KAHRILAS, 2008). Uma das complicações pode ser a injúria esofágica com subsequente infiltração eosinofílica (SPECHLER; GENTA; SOUZA, 2007).

#### 1.2.3.1 Epidemiologia

As manifestações típicas da DRGE apresentam uma prevalência de 2 a 7% em crianças (GRAZIANI; CICERONE; MARROCCO, 2014). A incidência da DRGE em crianças foi estimada em 0,84/1000 pessoas, no entanto observou-se uma variação significativa de acordo com a idade e o sexo. Na faixa etária de 1 a 12 anos de idade, a incidência da DRGE foi de 1,48/1000 pessoas, enquanto na faixa etária de 16 - 17 anos de idade atingiu o máximo de 2,26/1000 para meninas e 1,75/1000 para o meninos (RUIGÓMEZ et al., 2010). Na França, foi relatado que até 6% dos pacientes pediátricos apresentam sintomas da DRGE (MARTIGNE et al., 2012).

Em pacientes adultos, a incidência estimada de DRGE mostra diferenças significantes entre países ocidentais (10 - 20%) e orientais (~5%) (DENT et al., 2005). Em um estudo realizado em Moscou com 1.065 adultos com idade  $\geq 15$  anos, foi encontrada uma prevalência de DRGE de 23,6%, uma das mais altas nas populações ocidentais (BOR et al., 2015). Estas altas taxas de incidência e prevalência da DRGE em adultos estão intimamente associadas à obesidade (KATZ; GERSON; VELA, 2013).

### 1.2.3.2 Sinais clínicos

Em um estudo envolvendo crianças de 1 a 17 anos de idade, os sintomas como tosse, anorexia, recusa alimentar, regurgitação e/ou vômitos foram mais graves em crianças que tinham entre 1 e 5 anos de idade, em comparação aos sintomas presentes nas crianças de maior idade (GUPTA et al., 2006). Lactentes e crianças pré-escolares (1-6 anos) apresentam como principais sintomas a recusa alimentar, regurgitação e dor abdominal, enquanto, em crianças no grupo de idade entre 6 a 17 anos os sintomas predominantes são regurgitação, vômitos, tosse, dor epigástrica ou pirose (GUPTA et al., 2006).

### 1.2.3.3 Diagnóstico

A resposta clínica, endoscópica ou histológica ao tratamento com IBP não estabelece que o refluxo gastroesofágico seja a causa de eosinofilia esofágica. Para determinar a contribuição do refluxo gástrico para eosinofilia esofágica, necessita-se de uma avaliação adicional para a DRGE de acordo com a prática clínica padrão recomendada. O diagnóstico para a DRGE inclui testes de endoscopia com biópsia esofágica, monitoramento do refluxo e pHmetria ambulatorial, assim como terapia anti-secreção gástrica (DELLON et al., 2013a; KATZ et al., 2013).

### 1.2.3.4 Tratamento

Existem diversas opções terapêuticas para o tratamento da DRGE, incluindo orientação e restrição alimentar, tratamento posicional e farmacológico. Os objetivos principais da terapia são o alívio dos sintomas, a cicatrização das lesões teciduais e a prevenção da recorrência de outras complicações associadas à DRGE. As orientações e restrições alimentares apresentam diferenças para o tratamento de pacientes pediátricos e adultos. No tratamento alimentar da DRGE em crianças, a recomendação é de evitar a

alimentação excessiva, utilizar formulas anti-regurgitação comerciais ou engrossadas com maisena e utilizar fórmula a base de aminoácidos em substituição ao leite de vaca (VANDENPLAS, 2014). Em adultos a recomendação é evitar a alimentação excessiva, principalmente à noite, e restringir os alimentos que causam refluxo como: alimentos gordurosos, chocolate, cafeína, álcool, alimentos ácidos e apimentados (KAHRILAS, 2008).

O tratamento posicional pode ser também uma eficiente estratégia para aliviar os sintomas da DRGE, tanto em crianças como em adultos. Para crianças, posicioná-la para o lado direito pela primeira hora após a refeição com uma mudança de posição para o lado esquerdo promove o esvaziamento gástrico e reduz a quantidade de refluxo. No entanto, existem estudos que indicam que este tratamento posicional pode promover a síndrome da morte súbita, e que o tratamento posicional mais adequado é a posição de supino. A posição de supino inclinada a 40° reduz a regurgitação, o refluxo ácido e seus sintomas associados (VANDENPLAS, 2014). Para adultos, a recomendação é elevar a parte posterior da cama em 40° para evitar o refluxo ácido (KATZ et al., 2013).

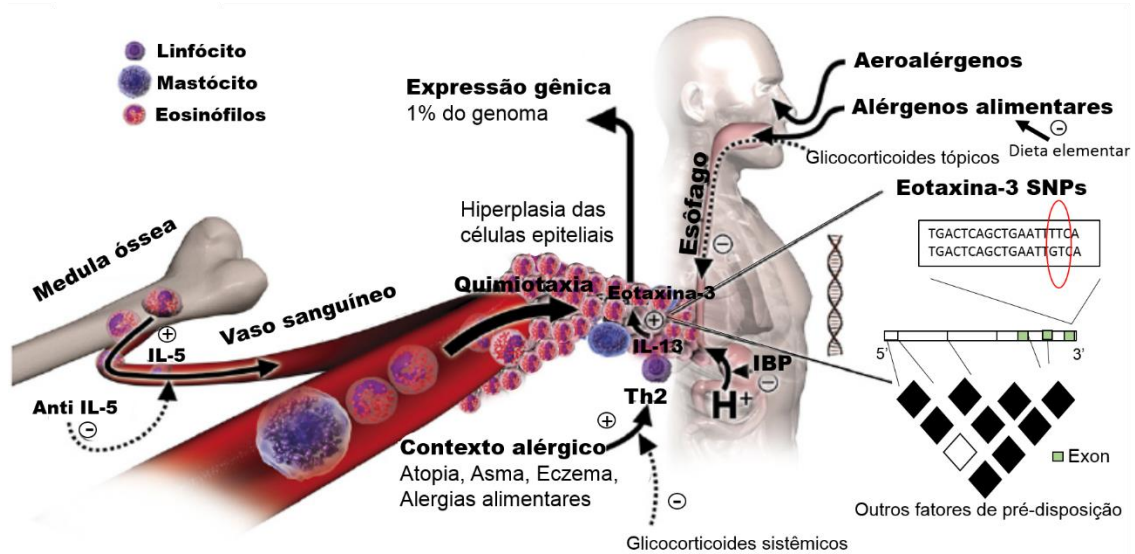
No tratamento farmacológico da DRGE podem ser utilizados agentes procinéticos e inibidores da secreção ácida. A utilização de agentes procinéticos é um conceito de interesse no tratamento da DRGE. A metoclopramida é utilizada como um agente procinético gastrointestinal, antagonista dos receptores de dopamina que demonstra melhoras em pacientes com sintomas da DRGE. No entanto, este medicamento promove efeitos colaterais, e entre os mais comuns estão a sonolência e agitação, e entre os mais severos estão a depressão e o desenvolvimento precoce da doença de Parkinson's (MATON, 2003). A domperidona é um procinético que também é eficiente no tratamento dos sintomas da DRGE e, por não atravessar a barreira hematoencefálica apresenta perfil mais seguro aos pacientes (MATON, 2003). Em relação a inibição da secreção ácida, o uso de antiácidos a base de alginatos é bem tolerado em adultos com a vantagem de proporcionar uma ação rápida a partir da ingestão (KATZ et al., 2013). No entanto, não existem dados demonstrando que o uso de alginatos seja eficiente no tratamento da DRGE em crianças.

O tratamento farmacológico mais eficiente, tanto para adultos quanto para crianças, consiste no uso de inibidores da bomba de próton. Drogas como o omeprazol e o lansoprazol podem ser administrados em crianças a partir de 1 ano de idade, sendo que o pantoprazol e o esomeprazol podem ser administrados a partir de 1 mês de idade (VANDENPLAS, 2014). Mas vale ressaltar que, assim como a maioria dos tratamentos farmacológicos, existe risco de efeitos colaterais. Os efeitos colaterais mais comuns causados pelo tratamento com IBP são dores de cabeça, náusea, dores abdominais, constipação, flatulência e diarreia. No entanto,

efeitos colaterais mais sérios como o risco de infecções gástricas pela diminuição da imunidade da mucosa podem também ocorrer (ALI; ROBERTS; TIERNEY, 2009). O tratamento farmacológico da DRGE pode ser também realizado através de drogas antagonistas ao receptor H2, promovendo alívio dos sintomas associados a DRGE (KATZ et al., 2013). Apesar de ser menos eficaz do que o tratamento com IBP, o tratamento com antagonistas ao receptor H2 pode ser utilizado em pacientes pediátricos pois alguns destes medicamentos possuem forma líquida e assim são mais facilmente administrados.

### 1.3 Etiologia ambiental, imunopatológica e genética da eosinofilia esofágica

As doenças eosinofílicas esofágicas são de etiologia complexa composta por fatores ambientais, imunopatológicos e genéticos (Figura 4). É proposto que a EE é uma condição única, caracterizada por hipersensibilidade alimentar e forte herança genética, que desencadeiam uma resposta imunológica específica. A EE é uma inflamação alérgica que, através da terapia de restrição alimentar dietética ou tratamento farmacológico, pode interromper a respostas inflamatória causada pelas células T auxiliares (Th2) e citocinas (ROTHENBERG, 2015).



**Figura 4.** Etiologia ambiental, imunológica e genética envolvidas na patogênese da eosinofilia esofágica. O recrutamento dos eosinófilos pelo produto do gene eotaxina-3 (*CCL26*) e os tipos de tratamento disponíveis. Os aeroalérgenos, alérgenos alimentícios e sensibilização da pele estão implicados na patogênese da EE. A quimiotaxia dos eosinófilos promovidas pela resposta imunológica a processos inflamatórios. Tratamentos através de restrição alimentar, glicocorticoides e anti-IL5 promovem melhoras nos sinais clínicos e histológicos de pacientes com EE. Inibidores da bomba de próton promovem a melhora dos sintomas associados com a EE (Adaptado de: Blanchard, Wang e Rothenberg, 2006).

### 1.3.1 Fatores ambientais

Estudos anteriores relataram que as exposições ambientais, incluindo a antibióticos no primeiro ano de vida, pode aumentar o risco para EoE. Além disso, uma outra pesquisa, revelou que o meio ambiente desempenha um importante papel na patogênese da EoE (ALEXANDER et al., 2014). Aproximadamente 70% dos pacientes com outras doenças alérgicas ou diagnóstico positivo no teste alérgico cutâneo, especialmente alergia a certos tipos de alimentos, apresentam EE (SPERGEL, 2007).

Existe também um componente sazonal na etiologia da EoE que influencia o nível de eosinófilos no esôfago promovido por aeroalérgenos (WANG; GUPTA; FITZGERALD, 2007). Além disso, segundo Hurrell e colaboradores (2012), a prevalência da EoE é maior em regiões climáticas frias e áridas. Foram avaliados 233.649 pacientes, dos quais 3.286 moravam em região tropical, 169.695 em região temperada, 26.884 em região árida e 33.784



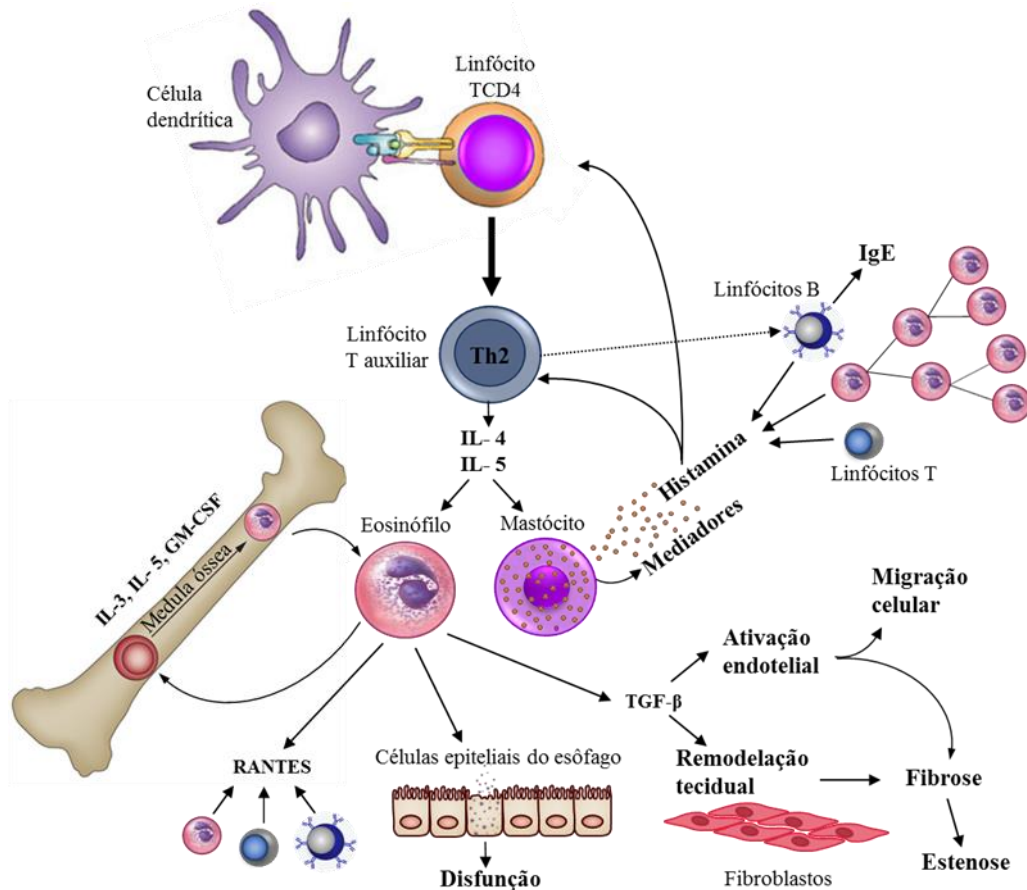
em região fria. Baseado nesta causística foi verificado um percentual de EoE de 3% na região tropical, 4,2% na região temperada, 4,3% na região árida e 4,8% na região fria.

Além disso, alergia a medicamentos pode também ser associada à inflamação eosinofílica no esôfago. A suspensão do uso de medicamentos como a carbamazepina foi eficiente na restauração da aparência endoscópica do esôfago, assim como nos sintomas histológicos da EoE, confirmando que agentes exógenos contribuem na etiologia desta doença (BALATSINOY et al., 2008).

### 1.3.2 Fatores imunopatológicos

A imunopatogênese da EE apresenta uma resposta imune adaptativa do tipo celular (Figura 5). As células dendríticas são células apresentadoras de antígeno que, ao reconhecê-las, ativam os linfócitos T CD4 que se diferenciam em células Th2 (células T auxiliares) e assim começa a resposta inflamatória através do recrutamento dos granulócitos (eosinófilos e mastócitos) através das citocinas e quimiocinas (WANG; MANGANO; ANTONIOLI, 1994). As células Th2 também tem a função de ativar os linfócitos B a produzir anticorpos, especialmente os anticorpos da classe IgE (LUCENDO, 2008).

O recrutamento dos eosinófilos até o esôfago ocorre através da interação entre as interleucinas e quimiocinas, que resultam no início das características histopatológicas da eosinofilia esofágica. Inúmeros destes mediadores inflamatórios estão envolvidos na acumulação dos eosinófilos, incluindo as interleucinas IL-3, IL-4, IL-5, as quimiocinas Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), Regulated upon Activation, Normal T-cells Expressed and Secreted (RANTES), e outros mediadores como a histamina. A ação da IL-3, IL 5 e GM-CSF associadas na medula óssea aumenta a produção, desenvolvimento, migração e a função efetora dos eosinófilos (MISHRA et al., 2002; NOEL et al., 2004) (Figura 5).

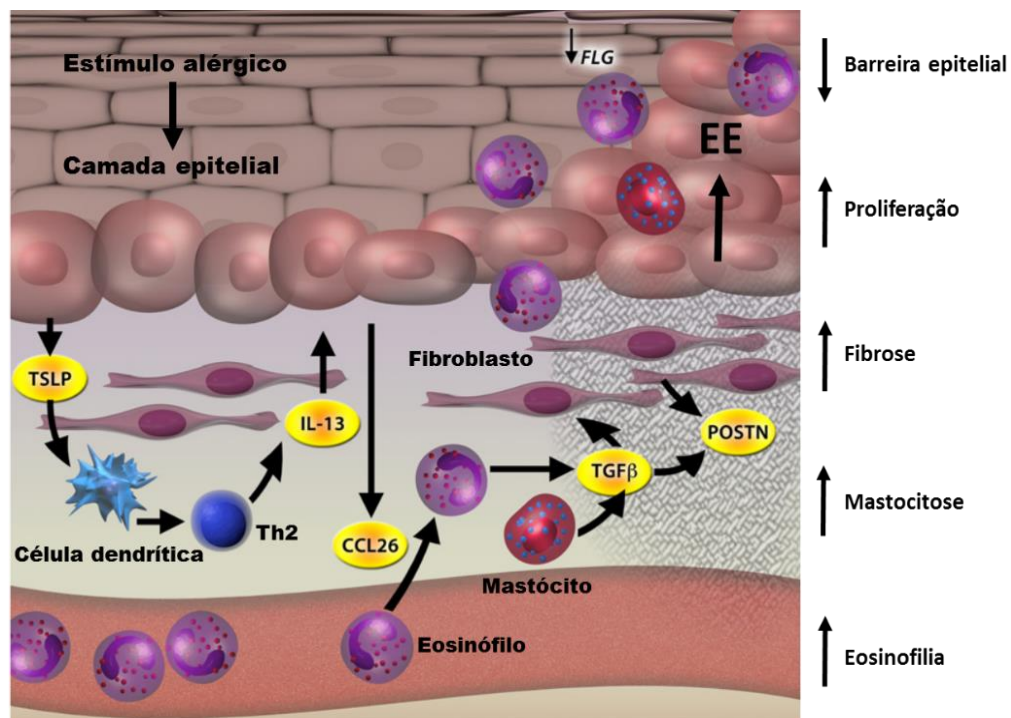


**Figura 5.** Processos imunopatológicos da eosinofilia esofágica. A resposta imune celular é iniciada pelas células dendríticas que ativam os linfócitos T CD4 (Th2). Através das interleucinas e quimiocinas ocorre a produção e quimiotaxia dos granulócitos (eosinófilos e mastócitos). Estas células efetivas migram até o tecido epitelial esofágico causando a disfunção celular, inflamação, fibrose e estenose. Os linfócitos Th2 são também responsáveis pela ativação dos linfócitos B, que secretam os anticorpos IgE em resposta aos antígenos reconhecidos pelas células dendríticas.

Assim, o efeito sinérgico dos mediadores inflamatórios como as interleucinas (IL-3, IL-4 e IL-5) e as quimiocinas (GM-CSF e RANTES) promove a quimiotaxia de eosinófilos, e outras células do sistema imune, em resposta a diversos tipos de alérgenos. Os eosinófilos ativados também secretam estas citocinas, promovendo um processo autócrino que é responsável pela acumulação crônica no tecido epitelial do esôfago causando uma disfunção (LUCENDO, 2008). Além disso, os eosinófilos secretam o TGF- $\beta$  que inicia a remodelação tecidual dos fibroblastos no esôfago que pode levar a fibrose e, em casos mais severos de infiltração eosinofílica, pode causar a estenose esofágica (MISHRA et al., 2008) (Figura 5).

### 1.3.3 Fatores genéticos

A EoE é uma doença que apresenta uma alta predisposição genética comprovada em diversos estudos. A patogênese da doença envolve diversos fatores como a ativação de vias inflamatórias epiteliais, que cursam com a produção de eotaxina-3 [Chemokine (C-C motif) ligand 26 - *CCL26*], a função de barreira epitelial deficiente mediada pela baixa expressão da Desmoglein 1 (*Dsg1*) e o aumento da produção e/ou atividade de fator de crescimento transformador- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) nos mastócitos e eosinófilos, induzindo a expressão do gene Periostin osteoblast specific factor (*POSTN*) (SHERRILL; ROTHENBERG, 2011) (Figura 6).



**Figura 6.** Patogênese molecular da eosinofilia esofágica. Um estímulo alérgico inicia a transição do esôfago normal para um fenótipo eosinofílico. O gene *TSLP* ativa as células dendríticas a produzirem uma resposta Th2 e um aumento na produção da IL-13. Um aumento na expressão do gene eotaxina-3 (*CCL26*) promove a migração dos eosinófilos da corrente sanguínea para o tecido esofágico. TGF- $\beta$  e a IL-13 são secretados pelos eosinófilos e mastócitos que estimulam a produção do *POSTN*. A perda de função do gene *FLG*, pela alta produção da IL-13, aumenta a inflamação promovida pelas células Th2 (Adaptado de: Sherrill e Rothenberg, 2011).

O gene mais associado a pacientes com EoE é o da eotaxina-3. O produto deste gene (*CCL26*) promove a atração química dos eosinófilos. A expressão da eotaxina-3 é 53x mais intensa no esôfago de pacientes com EoE quando comparado à expressão em biópsias normais do esôfago (BLANCHARD et al., 2006b). No entanto, pesquisadores identificaram que diversos outros genes candidatos estão associados com a EoE. Por exemplo, a perda da função do gene Filaggrin (*FLG*) também aumenta o risco de EoE. O gene responsável pela produção da linfopietina tímica estromal (*TSLP* - Thymic stromal lymphopietin), que é uma citocina que regula a resposta das células Th2, foi associado a pacientes com EoE (SHERRILL; ROTHENBERG, 2011). Foram também indentificadas algumas variações em uma região no cromossoma 2 contendo um gene chamado Calpain 14 (*CAPN14*) que está associado a um maior risco de EoE. Os pesquisadores mostraram que existe uma maior expressão do gene *CAPN14* no esôfago (KOTTYAN et al., 2014).

Um painel diagnóstico para EoE (PDEoE), composto de 94 genes característicos da EoE, foi utilizado para caracterizar a doença em amostras de biópsias de esôfago (WEN et al., 2013). A assinatura molecular de EER-IBP, antes e após a monoterapia com IBP, foi comparada com referências de EoE por análises de bioinformática. O PDEoE alcançou 100% de precisão em distinguir biópsias normais de biópsias que apresentavam EoE. A EER-IBP compartilhou uma assinatura molecular inflamatória alérgica semelhante de EoE, incluindo os genes para citocinas de eosinófilos (*CCL26*), moléculas de barreira (*Dsg1*), remodelação de tecidos (*POSTN*) e desgranulação dos mastócitos [Carboxypeptidase A3 – (*CPA3*) e Tryptase beta 2 – (*TPSB2*)]. Em outro estudo molecular, foram identificados alguns genes candidatos que podem possivelmente diferenciar a EoE da EER-IBP antes do tratamento com IBP. O gene com a maior probabilidade de diferenciar estas doenças foi o gene Potassium channel, inwardly rectifying subfamily J (*KNCJ2*), pois este apresenta uma expressão 3x maior em pacientes com EoE do que em pacientes com EER-IBP (WEN et al., 2015).

## 2. JUSTIFICATIVA

Até o momento no Brasil, existem apenas cinco estudos publicados com descrições de casos de EoE (CURY et al., 2004; FERREIRA et al., 2008; FURTADO; JÚNIOR; LIMA, 2004; PINHEIRO et al., 2013; RODRIGUES et al., 2013). Não há estudos de incidência e prevalência da eosinofilia esofágica (EE) no Brasil. Portanto, este é o primeiro estudo retrospectivo com uma grande amostra de pacientes (2.425) com objetivo de determinar a frequência da EE em uma população pediátrica com sintomas de doenças gastroesofágicas, submetida à endoscopia digestiva alta em um serviço terciário na região central do Brasil. Além disso, a EE é uma condição diagnosticada por diversas especialidades médicas, como alergistas, pediatras, gastroenterologistas, endoscopistas e patologistas clínicos, e assim é necessário conhecermos melhor nossa realidade para divulgá-la e assim podermos traçar prioridades no manejo desses pacientes.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 Objetivo geral

Determinar a frequência de eosinofilia esofágica em pacientes pediátricos de 0 a 15 anos com sintomas de doenças gastroesofágicas, em um serviço terciário no período de Janeiro a Dezembro de 2012, na cidade de Goiânia, GO, Brasil.

#### 3.2 Objetivos específicos

- Avaliar os diagnósticos endoscópico-histológicos de uma população pediátrica submetida à endoscopia digestiva alta (EDA) com biópsia no Instituto do Aparelho Digestivo (IAD), Goiânia, GO.
- Determinar histologicamente o número de eosinófilos em biópsias esofágicas para calcular a frequência da eosinofilia esofágica em pacientes pediátricos com sintomas de doenças gastroesofágicas.
- Comparar as variáveis sexo, idade e os diagnósticos endoscópicos com a frequência da eosinofilia esofágica.
- Correlacionar o número de casos diagnosticados com eosinofilia esofágica a variação da temperatura média mensal no ano em que os pacientes foram avaliados (2012).

#### 4. ARTIGO CIENTÍFICO\*

## **Frequency of Esophageal Eosinophilia in a Pediatric Population from Central Brazil**

Daniel Strozzi<sup>1#</sup>, Marco Aurélio Silveira Botacin<sup>1</sup>, Marília Adriano Mekkessi<sup>1</sup>, Luciana Ximenes Salustiano<sup>1</sup>, Pedro Henrique de Paula Silva<sup>2</sup>, Lysa Bernardes Minasi<sup>3</sup>, Gesmar Rodrigues Silva Segundo<sup>1</sup>, Aparecido Divino da Cruz<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Departamento de Medicina, Goiânia, Brasil.

<sup>2</sup>Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Estado de Goiás (IF Goiano), Departamento de Ciências Biológicas, Rio Verde, Brasil.

<sup>3</sup>Núcleo de Pesquisa Replicon/Mestrado em Genética/Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, Brasil

<sup>4</sup>Departamento de Pediatria, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Brasil

#Corresponding Author:

Address: Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, Goiás, Brasil. Avenida Universitária 1.440, Setor Universitário, Goiânia-GO, CEP 74605-010.

Phone: +55 62 3946-1486

Email: strozzi@gmail.com

\*O artigo científico foi submetido ao periódico PlosOne.

## Abstract

In this study, we examined the medical report of 2.425 pediatric patients that underwent upper digestive endoscopy for symptoms of gastroesophageal diseases to determine the frequency of esophageal eosinophilia. The esophageal eosinophilia diagnostic was confirmed through the histological analysis of esophageal biopsies that presented  $\geq 15$  eosinophils per high power field (400 x). Overall, 126 patients had esophageal eosinophilia equating to a frequency of 5.2%. Furthermore, there was a significant difference between the male and female patients, where the percentage of male patients with esophageal eosinophilia was 2.5 times higher than the percentage of female patients (71.4 and 28.6% respectively). There was also a significant difference between the endoscopic diagnostics of patients with esophageal eosinophilia, where 73% had erosive esophagitis, 21.4% had non-erosive esophagitis and only 5.6% of the patients had a normal esophagus diagnostic. From these patients, the male patients had a higher percentage of erosive and non-erosive esophagitis than the female patients, while there was no sex difference for patients with a normal esophagus. The classification and regression tree (CART) analysis determined the endoscopic diagnostic as the most important independent variable (100%), followed by the sex (65%) and age (27.3%) of the patients with EE. Moreover, the CART analysis showed an interaction between all the independent variables. According to the CART the majority of patients diagnosed with esophageal eosinophilia were older (7-15 years of age) males patients with erosive esophagitis, while the younger (0-6 years of age) female patients with non-erosive esophagitis or normal esophagus showed the lowest percentage of diagnosed cases. Furthermore, there was a moderate inverse relationship between the number of esophageal eosinophilia cases and the average monthly temperature in 2012 (Person's correlation  $R^2 = -0.6$ ). This study, therefore, confirms that the esophageal eosinophilia is a relatively frequent disease in the pediatric population of the central region of Brazil with symptoms of gastroesophageal diseases, and is within the frequency range of other parts of the world. Finally, we confirmed the importance of both clinical and histological examination of patients for a reliable diagnostic of esophageal eosinophilia cases.

**Keywords:** endoscopic diagnostic, eosinophils, esophageal biopsy, esophagitis, esophagus.



## 4.1 Introduction

Esophageal eosinophilia (EE) is a chronic condition characterized by the increase of eosinophils in the esophagus (ABONIA; ROTHENBERG, 2012). This condition has become more frequently diagnosed in patients undergoing upper digestive endoscopy for symptoms associated with gastroesophageal diseases (ALLEN; HEINE, 2015). Esophageal eosinophilia is an inflammatory condition, which has a multifactor etiology, including food allergies (SPERGEL, 2007), atopy (BEAUSOLEIL; BROWN-WHITEHORN, 2012), genetics (ROTHENBERG, 2015) and environmental conditions (LEE et al., 2015). Among the patients with EE the most encountered gastroesophageal diseases are the eosinophilic esophagitis (EoE), eosinophilic esophagitis responsive to proton pump inhibitors (EER-PPI) and gastroesophageal reflux disease (GERD), all of which are diagnosed differently and requires a specific treatment (MOAWAD et al., 2014; MOLINA-INFANTE et al., 2011).

Esophageal eosinophilia occurs in both adults and children; however, the symptoms may vary with age. Adult patients usually suffers from dysphagia, heartburn, chest pain, food impaction and upper abdominal pain. In pediatric patients, the most common symptoms include irritability, feeding problems, vomiting and lower ability to thrive and/or gain weight (STRAUMANN et al., 2012). The diagnosis of EE is dependent on the evaluation of both clinical symptoms and histological analysis of esophageal biopsies (DELLON et al., 2013a). According to the guidelines for the diagnosis of EE, one or more esophageal biopsies must show  $\geq 15$  eosinophils per high powered field (FURUTA et al., 2007).

Despite the fact that EE was originally considered a low incidence and prevalence condition, there has been an increase on diagnosed cases. These increases in cases of EE varies in different parts of the world with an 18-fold increase of EE cases in Australia and an increase of 70-fold in the number of EE cases in the United Sates in the last 15 years (CHERIAN et al., 2006; SPERGEL et al., 2009). Nevertheless, the frequency (prevalence and incidence) of EE has not been fully determined. The estimated frequency of EE varies between 2 and 10% of pediatric patients undergoing gastroesophageal endoscopy for symptoms related to gastroesophageal diseases (SOON et al., 2013).

In Brazil, few studies have reported on pediatric EE, and those that had isolated cases or case series were analyzed (CURY et al., 2004; FERREIRA et al., 2008; PINHEIRO et al., 2013; RODRIGUES et al., 2013). Therefore, this is the first retrospective cross-sectional study on the frequency of EE in the central region of Brazil, within a large population of

pediatric patients with symptoms associated gastroesophageal diseases. First, the histological features of esophagus biopsies were analyzed to determine the number of eosinophils per high power field (HPF). Then, the endoscopic diagnostic, sex and age group of patients were compared with the frequency of cases diagnosed with EE. Finally, the annual fluctuation of monthly temperature was correlated with the number of EE cases diagnosed.

## 4.2 Materials and methods

### 4.2.1 Study and patients

This was a retrospective, cross-sectional study on the frequency of EE in a pediatric population in the central region of Brazil with symptoms of gastroesophageal diseases. Overall, the medical record of 2.434 patients were evaluated, however nine patients were excluded (see below in the Results section 4.3). Therefore, the medical reports of 2.425 patients, between ages 0 and 15 years, that underwent upper digestive endoscopy (UDE) from January and December 2012 in a tertiary service in Goiânia, GO, Brazil, were included in this study. This study was approved and authorized by the ethical research committee on humans from the Pontifícia Universidade Católica de Goiás (PUC-GO), under the protocol 36241914.1.0000.0037.

### 4.2.2 Upper digestive endoscopy and histology of biopsies

All patients underwent upper digestive endoscopy procedure with biopsies. The endoscopic appearance of the esophageal mucosa was graded as erosive esophagitis, non-erosive esophagitis and normal esophagus. The biopsies were prepared for histological analysis using a Histokinette T/P800<sup>®</sup> (American Optical Co., USA) and embedded in paraffin using a Tissue-Tek<sup>®</sup> II system (Sakura Finetek Inc., USA). The sections were sliced using an autocut microtome 2040<sup>®</sup> (Reichert-Jung, USA) and stained using hematoxylin-eosin stain. Microscopic analysis of the tissue samples were made using a light microscope

(Olympus, USA) at  $\times 400$  magnification. A positive diagnosis of EE was made if the biopsy specimens showed eosinophil predominant inflammation with a count of  $\geq 15$  eosinophils per HPF (400x), according to the definitions of the revised and adopted guidelines by the American Gastroenterology Association (AGA) and North American Society of Gastroenterology (NASG).

#### 4.2.3 Statistical analysis

The frequency and descriptive statistics were first calculated. Subsequently, we analyzed each independent categorical variables (sex, endoscopic diagnostic and age) separately against the dependent variable (EE) using the Pearson's Chi-squared test, and pairwise post-hoc comparisons were performed for the independent variables with significant differences. The p values  $< 0.05$  were considered significant. The descriptive statistics and Chi-squared analyses were performed using the IBM SPSS Statistics software version 20 (Chicago, USA).

A classification and regression tree (CART) was used to analyze the interaction of all independent variables on the frequency of EE (Salford Predictive Modeler software - SMP V7.0, USA). We used the least absolute deviation with a class probability classification inputs to construct the tree. Pruning of the final tree was made by cases selected at random with a 0.5 coefficient. This analysis also identified the relative importance of each independent variables in the CART model. To determine the relationship between the number of EE cases and the variation of the mean monthly temperature a Pearson's correlation was performed. Temperature fluctuations were obtained from Cardoso, Marcuzzo e Barros (2012).

#### 4.3 Results

The endoscopic medical records and biopsies of 2.425 patients were evaluated in this study, where 51.3% were female and 48.7% were male patients. For the age groups, 18.7% were in the 0-2, 32.1% were in the 3-6, 27.8% were in the 7-10 and 21.5% were in the 11-15 age group. The endoscopic diagnostics for all patients were 36.8% with erosive esophagitis,

37.1% with non-erosive esophagitis and 26.1% with normal esophagus. From the 2.425 patients evaluated, 126 patients were diagnosed with EE (e.g. had  $\geq 15$  eosinophils per HPF in the biopsies of the esophagus), which equates to an overall frequency of 5.2%. The average number of eosinophils per HPF in the esophagus biopsies was  $33.8 \pm 15.2$  with a range of 15 to 100 (n=126). The average number of eosinophils per HPF in the duodenum was  $10.3 \pm 0.94$  with a range of 10 – 15 (n=126). Nine patients were excluded from the 2.434 patients because they had  $\geq 15$  eosinophils per HPF in duodenal biopsies and this may characterize a systemic eosinophilic disease (DEBROSSE et al., 2006).

Within the sex independent variable, 2.9% (36 from 1243) of female patients had EE while male the patients with EE presented 2.5 times the number of cases (7.6% - 90 from 1182, Table 1). For the age groups, 3.1% (14 from 453) of patients in the age group 0-2 had EE, 6.2% (48 from 778) for the 3-6, 5.6% (38 from 673) for the 7-10 and 5% (26 from 521) for the age group of 11-15 (Table 2). In addition, 10.7% (92 of 893) of patients with erosive esophagitis, 3% (27 from 889) with non-erosive esophagitis and 1.1% (7 of 633) with a normal esophagus had  $\geq 15$  eosinophils per HPF (Table 3).

**Table 1.** Frequency table with the sex of all patients that underwent upper digestive endoscopy in a tertiary care service in Goiânia.

Sex		EE		Total
		No	Yes	
F	Count	1207	36	1243
	Frequency (%)	97.1	2.9	100
M	Count	1092	90	1182
	Frequency (%)	92.4	7.6	100

EE = esophageal eosinophilia

**Table 2.** Frequency table with the age of all patients that underwent upper digestive endoscopy in a tertiary care service in Goiânia.

Age		EE		Total
		No	Yes	
0-2	Count	439	14	453
	Frequency (%)	96.9	3.1	100
3-6	Count	730	48	778
	Frequency (%)	93.8	6.2	100
7-10	Count	635	38	673
	Frequency (%)	94.4	5.6	100
11-15	Count	495	26	521
	Frequency (%)	0.95	5.0	100

EE = esophageal eosinophilia

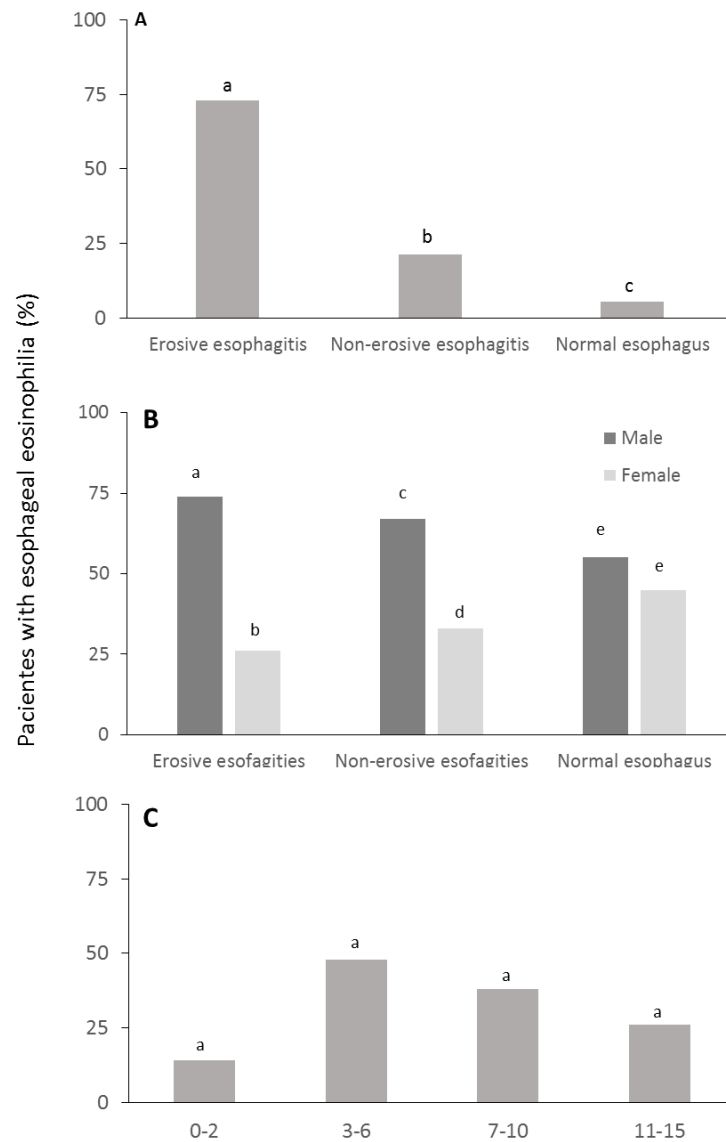
**Table 3.** Frequency table with the endoscopic diagnostic of all patients that underwent upper digestive endoscopy in a tertiary care service in Goiânia.

Endoscopic diagnostic		EE		Total
		No	Yes	
Erosive esophagitis	Count	801	92	893
	Frequency (%)	89.3	10.7	100
Non-erosive esophagitis	Count	872	27	899
	Frequency (%)	97.0	3.0	100
Normal esophagus	Count	626	7	633
	Frequency (%)	98.9	1.1	100

EE = esophageal eosinophilia

The Chi-square test determined the significance of each independent variable separately. There was a significant difference between the male and female patients with EE

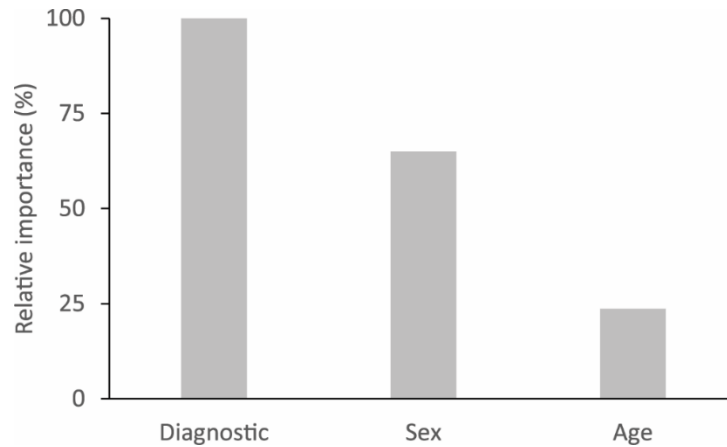
( $p < 0.001$ ). There were 2.5 times more male patients with  $\geq 15$  eosinophils per HPF in esophageal biopsies than female patients (71.4 and 28.6% respectively). There was also a significant difference between patients with EE in regards to the endoscopic diagnostic ( $p < 0.001$ ), where 73% had erosive esophagitis, 21.4% had non-erosive esophagitis and only 5.6% of the patients had a normal esophagus (Figure 7a). In addition, within the patients with erosive esophagitis, 74% were male and 26% were female. The same trend was observed for the patients with non-erosive esophagitis with 67% male and 33% female patients (Figure 7b). However, no differences in sex were observed for patients with a normal esophagus. Similarly, there were no significant differences between patients with EE amongst the different age groups ( $p = 0.117$ , Figure 7c), when this variable was analyzed separately.



**Figure 7.** Percentage of patients with esophageal eosinophilia for each independent variable. A) Endoscopic diagnostic, B) Endoscopic diagnostic x Sex and C) Age. Different letter denotes a significant difference ( $p < 0.001$ , Pearson's Chi-squared post hoc).

Overall, the CART model explained 77% of the variability in the data. The root node (Node 1) determined the frequency of EE amongst all patients (5.2%). The CART analysis identified the endoscopic diagnostic as the most important independent variable (nominally 100%; Figure 8). This variable was also the first split in the tree, separating the non-erosive esophagitis and the normal esophagus (Node 2) from the erosive esophagitis (Node 5) in two homogenous groups (Figure 9). The sex of patients was subsequently the most important variables (65%, Figure 8), where the male patients (Nodes 4 and 7) had always a higher frequency of EE than the female patients (Nodes 3 and 6, Figure 9), within the respective

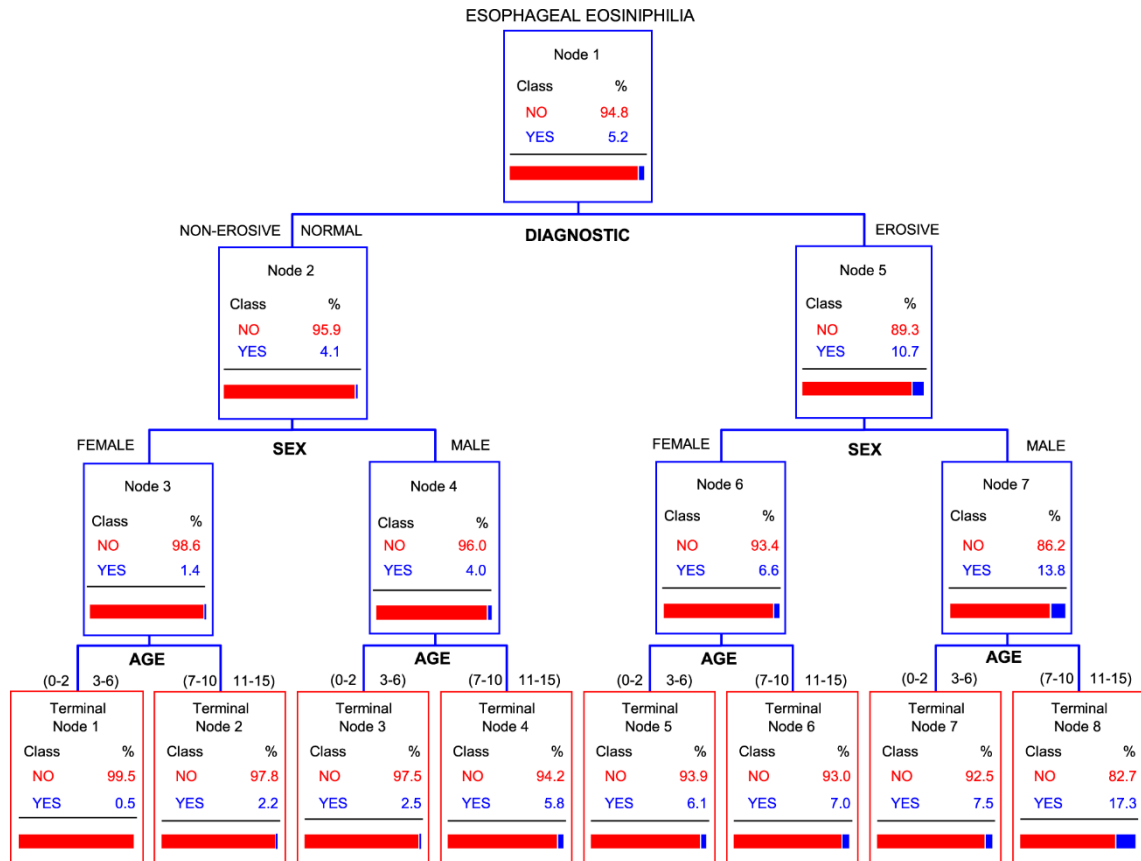
endoscopic diagnostic groups. The age group of patients had the lowest relative importance in the CART model (27.3%, Figure 8). For this variable, regardless of the interaction of endoscopic diagnostic and sex, the older age groups (7-10 and 11-15) had a higher frequency of EE than the younger age groups (0-2 and 3-6, Figure 9).



**Figure 8.** Relative importance of all independent variables derived from the CART model.

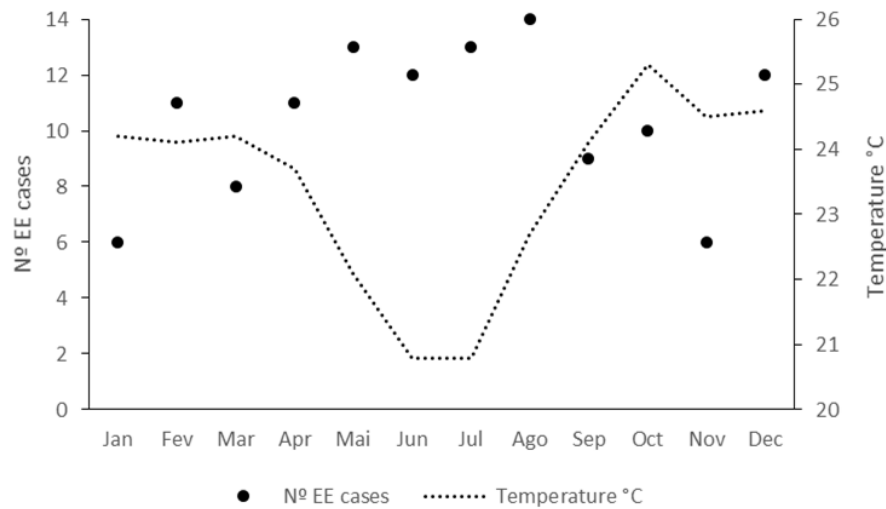
According to the CART model, the highest overall frequency of EE occurred in male patients, aged between 7-15 years with an erosive esophagitis endoscopic diagnostic (Terminal node 8, Figure 9). The same trend was observed for the female patients with erosive esophagitis, where the older age group (7-15, Terminal node 6) had a higher EE frequency than the younger age group (0-6, Terminal node 5). Conversely, the lowest frequency of EE occurred in female patients within the younger age groups (0-6 years of age) with a non-erosive esophagitis and normal esophagus diagnostic (Terminal node 1, Figure 8). Within the non-erosive esophagitis and normal esophagus group (Node 2), male patients also had higher frequency of EE than the female patients, with again the older age groups (Terminal node 2 and 4) presenting a higher EE frequency than the younger age groups (Terminal node 1 and 3, Figure 9).





**Figure 9.** Univariate classification and regression tree explaining 77% of the variability in the model. The CART model is based on the dependent variable esophageal eosinophilia and independent variables endoscopic diagnostic, sex and age. The bars in the bottom of each node represents the frequency of esophageal eosinophilia cases within the interaction.

Additionally, there was a moderate inverse correlation between the number of EE cases and the average monthly temperature, with an  $R^2 = -0.6$  determined through the Pearson's correlation analysis. The number of EE cases increased slightly in the winter colder temperatures compared with the higher temperature in the summer months (Figure 10).



**Figure 10.** Correlation between the number of esophageal eosinophilia (EE) cases (n=126) with the monthly average temperature in 2012. Person's correlation with an  $R^2 = -0.6$ .

#### 4.4 Discussion

Esophageal eosinofilia (EE) is a chronic condition frequently diagnosed within pediatric populations. Despite the importance and relative high occurrence among pediatric patients, this is the first large cohort study to determine the frequency of EE in a pediatric population in Brazil. The results have shown that the frequency of EE is 5.2% for pediatric patients with symptom associated with gastroesophageal diseases. Furthermore, there were significant differences between the sex, age and endoscopic diagnostic of patients. The frequency of EE was 2.5 times higher for male than for female patients. Additionally, there was also a significantly higher frequency of EE in patients with erosive esophagitis compared with patients with non-erosive esophagitis and normal esophagus endoscopic diagnostic. However, we found that the age of patients with EE was only a significant factor through the interaction with sex and endoscopic diagnostic, where the frequency of EE in older patients (7-15) was higher than in younger (0-6) patients.

The frequency, incidence and prevalence of EE is currently highly variable and is dependent on both the study design and the population studied. In this study, we found an EE frequency of 5.2% among the children between 0 to 15 years of age, and this frequency is within the range observed worldwide. Pinheiro et al. (2013) found a frequency of 10% for

children with EE in Brazil; however, the number of patients was small (11 patients) and might not represent a population-based frequency. The EE frequency found in this study is similar to previously reported for pediatric population studies, ranging from 5.1 to 5.8% (ACEVES et al., 2007; SORSER et al., 2013). Moreover, the frequency of EE with ages between 0-18 years varies for patients undergoing upper digestive endoscopy. The frequency of EE can be lower (between 2 and 3%) or higher (6.8 and 7.6%) depending of the region of the world (ACEVES et al., 2007; DALBY et al., 2010; GILL et al., 2007; LEE et al., 2015; PRASAD et al., 2009). The different types of diet, environmental and climatic variability, and genetic factors encountered in different regions might explain this observation.

All population-based studies reported a male predominance in patients with esophageal eosinophilic diseases (range 54 – 92%). For instance, data over a 14-year period demonstrated that 75% of patients with EoE were male [25]. In addition, multiple studies have highlighted that EoE is marked by predominance in males, with frequencies ranging from 70 to 92%. Much like other studies, we found an approximately 2.5:1 male to female ratio within our cases of EE in children. Similarly, Franciosi et al. reported a male to female ratio of 2.7:1 (75.8%) [26]. However, the sex ratio (male:female) of patients with EE can be as high as 5:1 [22]. Sherill et al, have demonstrated a single nucleotide polymorphism (SNP) in the TSLP receptor on the sex chromosomes that was associated with EE in male patients [27]. This SNP in the TSLP gene receptor suggests a mechanism for the male predilection of EE development [27].

The average age of diagnosis for pediatric EoE is between 6 and 10 years of age (DALBY et al., 2010). However, Assa'ad et al., (2011) reported a higher frequency of EE in patients with young age, where there was a peak in diagnosis in children at 1 year of age, then a gradual decline starting from the age of 3 to 17 years. In this study, the chi-squared analysis did not show a significance for the age of patients with EE. We only detected a significance for the different age groups using the CART analysis. This highlights the importance of using robust and flexible statistical analysis to uncover complex interactions between the multiple independent variables contributing to the frequency of EE. In this study, there was a higher presence of EE in children between 7 to 15 years compared with younger children (0 to 6). Older children are exposed to a much higher diversity of food with allergenic potential, and this might explain these results. However, these confronting results show that age is not a reliable variable to determine the risk of developing EE, and patients of all ages with symptoms of gastroesophageal diseases must be submitted to a full examination, clinic and histological.

The vast majority of patients with EE in this study had a positive endoscopic diagnostic for esophagitis. Additionally, over 70% of patients had an erosive esophagitis diagnostic. EE causes severe inflammation in the esophagus and this disease is the major cause of dysphagia and food impaction in both children and adults. Allergic reactions to food and aeroallergens are common in patients with EE and these allergies may cause more severe cases of esophagitis (LEE et al., 2015; SPERGEL, 2007). However, EE is also present in patients with a normal esophagus endoscopic diagnostic. Indeed, despite the low number (1.1%), we found patients with EE that had a normal esophagus upon endoscopic examination. In some cases, the endoscopic diagnostic of normal esophageal mucosa is present in over 40% of pediatric patients diagnosed EE (PINHEIRO et al., 2013; SORSER et al., 2013). Therefore, the diagnosis of EE requires careful examination of clinical symptoms and histological evaluation of esophageal biopsies despite a normal esophageal mucosa appearance or if esophagitis, dysphagia or food impaction exists.

Environmental conditions, including the climate, are important factors in the pathogenesis of EE. We found an inverse positive relationship between the number of EE cases and the fluctuation of average monthly temperatures for the specific year where the cases were diagnosed. Hurrell et al, have also reported that cold and arid regions have a higher prevalence of EE than regions with a tropical climate [29]. The colder and drier conditions observed in the winter months in Central Brazil promotes the appearance of respiratory and atopic diseases associated with EE. Therefore, an increased frequency of diagnosed cases in the winter is an important and useful observation for clinical practitioners.

Similar to other retrospective studies, we could not differentiate the patients diagnosed with EE between the different eosinophilic diseases such as from patients with EoE and PPI-REE, as the clinical, endoscopic, and histological characteristics of these eosinophilic diseases are indistinguishable. Additionally, several studies on the frequency, prevalence and incidence of EoE were conducted before the discover of PPI-REE. Therefore, the frequency estimates of this and other studies includes both EoE and PPI-REE patients. In conclusion, we have demonstrated that EE is a frequent disease in the pediatric population in central Brazil that underwent UDE for symptoms associated with gastroesophageal diseases, and is within the frequency range of other regions of the world (2 to 10%). Therefore, it is important to focus on prospective studies and molecular mechanisms involved in the pathogenesis of EE to distinguish the different gastroesophageal diseases (EoE, PPI-REE and GERD), to improve diagnosis and treatment, and at last to provide a better quality of life to patients with EE.



## 5. CONCLUSÃO

Com base nos objetivos propostos neste estudo, concluímos que:

1) A análise dos diagnósticos endoscópicos-histológicos possibilitou a determinação da frequência da eosinofilia esofágica em uma população pediátrica de 0 a 15 anos de idade com sintomas de doenças gastroesofágicas, que realizaram endoscopia digestiva alta com biópsia em um serviço terciário na região central do Brasil.

2) A frequência da eosinofilia esofágica foi de 5.2% para pacientes pediátricos com sintomas associados a doenças gastroesofágicas. Além disso, a frequência estimada neste estudo está entre a frequência determinada em populações pediátricas em outras regiões do mundo (2 – 10%).

3) Todas as variáveis, incluindo o sexo, a idade e o diagnóstico endoscópico, influenciaram a frequência da eosinofilia esofágica.

3.1) Os pacientes do sexo masculino apresentaram 2.5 vezes mais casos de eosinofilia esofágica que os pacientes do sexo feminino.

3.2) Os pacientes com maior idade (7 - 15 anos) apresentaram um maior número de casos de eosinofilia esofágica que os pacientes mais novos (0-6 anos).

3.3) Os pacientes com esofagite erosiva apresentaram uma maior porcentagem de casos de eosinofilia esofágica do que os pacientes com esofagite não-erosiva ou esôfago normal.

4) Foi possível detectar um relacionamento inversamente proporcional moderado entre os casos de eosinofilia esofágica e as variações mensais de temperatura no ano de 2012. Assim, houve um aumento moderado de casos diagnosticados com eosinofilia esofágica nos meses em que a temperatura foi mais baixa. No entanto, ainda são necessários mais estudos para confirmar esta hipótese.

Finalmente, este estudo confirma que a eosinofilia esofágica é uma doença relativamente frequente na população de crianças (0 – 15 anos) com sintomas gastroesofágicos submetidos à EDA na região central Brasil. Adicionalmente, este estudo confirma que é imprescindível avaliar tanto os sintomas clínicos, diagnósticos endoscópicos, como as características histológicas de biópsias do esôfago para que seja feito um diagnóstico preciso de pacientes com eosinofilia esofágica. Este estudo é importante pois só através do conhecimento e divulgação da frequência desta doença crônica será possível traçar objetivos para melhorar o diagnóstico, o tratamento e a qualidade de vida de pacientes com a eosinofilia esofágica.

## 6. REFERÊNCIAS

ABONIA, J. P.; ROTHENBERG, M. E. Eosinophilic esophagitis: rapidly advancing insights. **Annual Review of Medicine**, v. 63, p. 421-434, 2012.

ACEVES, S. S. et al. Distinguishing eosinophilic esophagitis in pediatric patients: clinical, endoscopic, and histologic features of an emerging disorder. **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 41, n. 3, p. 252-256, 2007.

AFENDULIS, T. C.; GÜLZOW, M. Die allergisch-hyperergische Gastritis. Tierexperimentelle Untersuchungen. **Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin**, v. 104, n. 2, p. 167-181, 1938.

AFFENDOULIS, P. Über einen Fall von Gastritis allergica. **Deutsche Medizinische Wochenschrift**, v. 68, p. 398, 1943.

ALEXANDER, E. S. 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.

ALI, T.; ROBERTS, D. N.; TIERNEY, W. M. Long-term safety concerns with proton pump inhibitors. **The American Journal of Medicine**, v. 122, n. 10, p. 896-903, 2009.

ALLEN, K. J.; HEINE, R. G. Eosinophilic oesophagitis: A paediatric update. **Journal of Paediatrics and Child Health**, v. 51, n. 5, p. 512-514, 2015.

ASSA'AD, A. H. et al. An antibody against IL-5 reduces numbers of esophageal intraepithelial eosinophils in children with eosinophilic esophagitis. **Gastroenterology**, v. 141, n. 5, p. 1593-1604, 2011.

ATTWOOD, S. E. et al. Esophageal eosinophilia with dysphagia. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 38, n. 1, p. 109-116, 1993.

BALATSINO, C. et al. Eosinophilic esophagitis is a component of the anticonvulsant hypersensitivity syndrome: description of two cases. **Digestive and Liver Disease**, v. 40, n. 2, p. 145-148, 2008.



BEAUSOLEIL, J. L.; BROWN-WHITEHORN, T. Allergic and atopic features of children with eosinophilic esophagitis. In: (Ed.). **Eosinophilic Esophagitis**: Springer, 2012. p.239-252. ISBN 1607615142.

BLANCHARD, C. et al. IL-13 involvement in eosinophilic esophagitis: transcriptome analysis and reversibility with glucocorticoids. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 120, n. 6, p. 1292-1300, 2007.

BLANCHARD, C. et al. Coordinate interaction between IL-13 and epithelial differentiation cluster genes in eosinophilic esophagitis. **The Journal of Immunology**, v. 184, n. 7, p. 4033-4041, 2010.

BLANCHARD, C.; WANG, N.; ROTHENBERG, M. E. Eosinophilic esophagitis: pathogenesis, genetics, and therapy. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 118, n. 5, p. 1054-1059, 2006a.

BLANCHARD, C. et al. Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. **Journal of Clinical Investigation**, v. 116, n. 2, p. 536, 2006b.

BOR, S. et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Moscow. **Diseases of the Esophagus**, 2015. Doi: 10.1111/dote.12310.

BUTZ, B. K. et al. Efficacy, dose reduction, and resistance to high-dose fluticasone in patients with eosinophilic esophagitis. **Gastroenterology**, v. 147, n. 2, p. 324-333. e5, 2014.

CALDWELL, J. M. et al. Glucocorticoid-regulated genes in eosinophilic esophagitis: a role for FKBP51. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 125, n. 4, p. 879-888. e8, 2010.

CALVET, X.; VILLORIA, A. Enfermedades esofágicas: enfermedad por reflujo gastroesofágico, Barrett, acalasia y esofagitis eosinofílica. **Gastroenterología y Hepatología**, v. 37, p. 53-61, 2014.

CARDOSO, M. R. D.; MARCUZZO, F. F. N.; BARROS, J. R. Caracterização espacial da temperatura no estado de Goiás e no Distrito Federal. **Revista Brasileira de Climatologia**, v. 11, p. 119-134, 2012.

CHERIAN, S.; SMITH, N. M.; FORBES, D. A. Rapidly increasing prevalence of eosinophilic oesophagitis in Western Australia. **Archives of Disease in Childhood**, v. 91, n. 12, p. 1000-1004, 2006.

CURY, E.; SCHRAIBMAN, V.; FAINTUCH, S. Eosinophilic infiltration of the esophagus: gastroesophageal reflux versus eosinophilic esophagitis in children—discussion on daily practice. **Journal of Pediatric Surgery**, v. 39, n. 2, p. e4-e7, 2004.

DALBY, K. et al. Eosinophilic oesophagitis in infants and children in the region of southern Denmark: a prospective study of prevalence and clinical presentation. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 51, n. 3, p. 280-282, 2010.

DAUER, E. H. et al. Clinical characteristics of eosinophilic esophagitis in children. **Annals of Otology, Rhinology & Laryngology**, v. 114, n. 11, p. 827-833, 2005.

DAUER, E. H. et al. Airway manifestations of pediatric eosinophilic esophagitis: a clinical and histopathologic report of an emerging association. **Annals of Otology, Rhinology & Laryngology**, v. 115, n. 7, p. 507-517, 2006.

DEBROSSE, C. W. et al. Quantity and distribution of eosinophils in the gastrointestinal tract of children. **Pediatric and Developmental Pathology**, v. 9, n. 3, p. 210-218, 2006.

DELLON, E. et al. The increasing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis outpaces changes in endoscopic and biopsy practice: national population-based estimates from Denmark. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 41, n. 7, p. 662-670, 2015.

DELLON, E. S. Epidemiology of eosinophilic esophagitis. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 43, n. 2, p. 201-218, 2014.

DELLON, E. S. et al. ACG clinical guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). **The American Journal of Gastroenterology**, v. 108, n. 5, p. 679-692, 2013a.

DELLON, E. S. et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in the United States. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 12, n. 4, p. 589-596. e1, 2014.

DELLON, E. 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. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 108, n. 12, p. 1854-1860, 2013b.

DENT, J. et al. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. **Gut**, v. 54, n. 5, p. 710-717, 2005.

DOBBINS, J. W.; SHEAHAN, D. G.; BEHAR, J. Eosinophilic gastroenteritis with esophageal involvement. **Gastroenterology**, v. 72, n. 6, p. 1312-1316, 1977.

DRANOVE, J. E. et al. Predictors of response to proton pump inhibitor therapy among children with significant esophageal eosinophilia. **The Journal of Pediatrics**, v. 154, n. 1, p. 96-100, 2009.

FERREIRA, C. T. et al. Esofagite eosinofílica em 29 pacientes pediátricos. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 45, p. 141-6, 2008.

FRANCIOSI, J. P. et al. A case-control study of sociodemographic and geographic characteristics of 335 children with eosinophilic esophagitis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 7, n. 4, p. 415-419, 2009.

FURTADO, G. B.; JÚNIOR, H.; LIMA, J. R. Esofagite eosinofílica: aspectos clínicos, endoscópicos e terapêuticos em 10 casos. **GED Gastroenterologia e Endoscopia Digestiva**, v. 23, n. 6, p. 249-254, 2004.

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

GILL, R. et al. Eosinophilic esophagitis disease in children from West Virginia: a review of the last decade (1995–2004). **The American Journal of Gastroenterology**, v. 102, n. 10, p. 2281-2285, 2007.

GRAZIANI, M. G.; CICERONE, C.; MARROCCO, G. Prevalence of endoscopic esophagitis in pediatric gastroesophageal reflux disease and relative indication. **Digestive and Liver Disease**, v. 46, p. e86, 2014.

GUPTA, S. K. et al. Presenting symptoms of nonerosive and erosive esophagitis in pediatric patients. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 51, n. 5, p. 858-863, 2006.

GUPTA, S. K.; VITANZA, J. M.; COLLINS, M. H. Efficacy and safety of oral budesonide suspension in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 13, n. 1, p. 66-76. e3, 2015.

HANSEN, K.; SIMONSEN, M. Röntgenologische Beobachtung und Darstellung der allergischen Gastritis und des allergischen Pylorospasmus. **Röntgenpraxis**, v. 9, p. 145-151, 1937.

HARTNICK, C. J. et al. Subglottic Stenosis Complicated by Allergic Esophagitis Case Report. **Annals of Otology, Rhinology & Laryngology**, v. 111, n. 1, p. 57-60, 2002.

HENDERSON, C. J. et al. Comparative dietary therapy effectiveness in remission of pediatric eosinophilic esophagitis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 129, n. 6, p. 1570-1578, 2012.

HURRELL, J. M.; GENTA, R. M.; DELLON, E. S. Prevalence of esophageal eosinophilia varies by climate zone in the United States. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 107, n. 5, p. 698-706, 2012.

KAGALWALLA, A. F. et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 4, n. 9, p. 1097-1102, 2006.

KAHRILAS, P. J. Gastroesophageal reflux disease. **New England Journal of Medicine**, v. 359, n. 16, p. 1700-1707, 2008.

KAIJSER, R. Zur Kenntnis der allergischen Affektionen des Verdauungskanal vom Standpunkt des Chirurgen aus. **Langenbecks Archiv für klinische Chirurgie**, v. 188, p. 36-64, 1937.

KATZ, P. O.; GERSON, L. B.; VELA, M. F. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 108, n. 3, p. 308-328, 2013.

KATZKA, D. A. Demographic data and symptoms of eosinophilic esophagitis in adults. **Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America**, v. 18, n. 1, p. 25-32, 2008.

KOTTYAN, L. C. et al. Genome-wide association analysis of eosinophilic esophagitis provides insight into the tissue specificity of this allergic disease. **Nature Genetics**, v. 46, n. 8, p. 895-900, 2014.

LANDRES, R.; KUSTER, G.; STRUM, W. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. **Gastroenterology**, v. 74, n. 6, p. 1298-1301, 1978.

LEE, J. et al. Seasonal exacerbation of esophageal Eosinophilia in children with eosinophilic esophagitis and allergic rhinitis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 135, n. 2, p. AB41, 2015.

LIACOURAS, C. A. 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.

LIACOURAS, C. A. et al. Primary eosinophilic esophagitis in children: successful treatment with oral corticosteroids. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 26, n. 4, p. 380-385, 1998.

LIGHTDALE, J. R. et al. Gastroesophageal reflux: management guidance for the pediatrician. **Pediatrics**, v. 131, n. 5, p. e1684-e1695, 2013.

LUCENDO, A. Immunopathological mechanisms of eosinophilic oesophagitis. **Allergologia et Immunopathologia**, v. 36, n. 4, p. 215-227, 2008.

MARKOWITZ, J. E. et al. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 98, n. 4, p. 777-782, 2003.

MARTIGNE, L. et al. Prevalence and management of gastroesophageal reflux disease in children and adolescents: a nationwide cross-sectional observational study. **European Journal of Pediatrics**, v. 171, n. 12, p. 1767-1773, 2012.

MATON, P. N. Profile and assessment of GERD pharmacotherapy. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 70, n. Suppl 5, p. S51, 2003.

MISHRA, A. et al. IL-5 promotes eosinophil trafficking to the esophagus. **The Journal of Immunology**, v. 168, n. 5, p. 2464-2469, 2002.

MISHRA, A. et al. Esophageal remodeling develops as a consequence of tissue specific IL-5-induced eosinophilia. **Gastroenterology**, v. 134, n. 1, p. 204-214, 2008.

MOAWAD, F. et al. Eosinophilic oesophagitis and proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia have similar clinical, endoscopic and histological findings. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 39, n. 6, p. 603-608, 2014.

MOCK, H. E. Infective granuloma. **Surgery, Gynecology & Obstetrics**, v. 52, p. 672-689, 1931.

MOLINA–INFANTE, J. et al. Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 9, n. 2, p. 110-117, 2011.

MUKKADA, V. A. et al. Feeding dysfunction in children with eosinophilic gastrointestinal diseases. **Pediatrics**, v. 126, n. 3, p. e672-e677, 2010.

NGO, P. et al. Eosinophils in the Esophagus—Peptic or Allergic Eosinophilic Esophagitis? Case Series of Three Patients with Esophageal Eosinophilia. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 101, n. 7, p. 1666-1670, 2006.

NOEL, R. J. et al. Clinical and immunopathologic effects of swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 2, n. 7, p. 568-575, 2004.

ORENSTEIN, S. R. et al. The spectrum of pediatric eosinophilic esophagitis beyond infancy: a clinical series of 30 children. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 95, n. 6, p. 1422-1430, 2000.

OTANI, I. M. et al. Anti-IL-5 therapy reduces mast cell and IL-9 cell numbers in pediatric patients with eosinophilic esophagitis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 131, n. 6, p. 1576-1582. e2, 2013.

PEREIRA, A. L. C. et al. Uso sistêmico de corticosteróides: revisão da literatura. **Medicina Cutânea Ibero-Latino-Americana**, v. 35, n. 1, p. 35-50, 2007.

PINHEIRO, M. I. C. et al. eosinophilic esophagitis in Brazilian pediatric patients. **Clinical Medicine Insights. Pediatrics**, v. 7, p. 41, 2013.

PRASAD, G. A. et al. Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County, Minnesota. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 7, n. 10, p. 1055-1061, 2009.

PUTNAM, P. E. Eosinophilic esophagitis in children: clinical manifestations. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 37, n. 2, p. 369-381, 2008.

RODRIGUES, M. et al. Clinical manifestations, treatment, and outcomes of children and adolescents with eosinophilic esophagitis. **Jornal de Pediatria**, v. 89, n. 2, p. 197-203, 2013.

ROTHENBERG, M. E. Molecular, genetic, and cellular bases for treating eosinophilic esophagitis. **Gastroenterology**, v. 148, n. 6, p. 1143-1157, 2015.

RUCHELLI, E. et al. Severity of esophageal eosinophilia predicts response to conventional gastroesophageal reflux therapy. **Pediatric and Developmental Pathology**, v. 2, n. 1, p. 15-18, 1999.

RUIGÓMEZ, A. et al. Gastroesophageal reflux disease in children and adolescents in primary care. **Scandinavian Journal of Gastroenterology**, v. 45, n. 2, p. 139-146, 2010.

SALMON, P.; PAULLEY, J. Eosinophilic granuloma of the gastro-intestinal tract. **Gut**, v. 8, n. 1, p. 8-14, 1967.

SAYEJ, W. N. et al. Treatment with high-dose proton pump inhibitors helps distinguish eosinophilic esophagitis from noneosinophilic esophagitis. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 49, n. 4, p. 393-399, 2009.

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.

\_\_\_\_\_. The genetic basis of eosinophilic esophagitis. In: (Ed.). **Eosinophilic Esophagitis**: Springer, 2012. p.97-106. ISBN 1607615142.

SOON, S. et al. Incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis in children. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 57, n. 1, p. 72-80, 2013.

SORSER, S. A. et al. Eosinophilic esophagitis in children and adolescents: epidemiology, clinical presentation and seasonal variation. **Journal of Gastroenterology**, v. 48, n. 1, p. 81-85, 2013.

SPECHLER, S. J.; GENTA, R. M.; SOUZA, R. F. Thoughts on the complex relationship between gastroesophageal reflux disease and eosinophilic esophagitis. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 102, n. 6, p. 1301-1306, 2007.

SPERGEL, J. M. Eosinophilic esophagitis in adults and children: evidence for a food allergy component in many patients. **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v. 7, n. 3, p. 274-278, 2007.

SPERGEL, J. M. et al. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 95, n. 4, p. 336-343, 2005.

SPERGEL, J. M. et al. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 109, n. 2, p. 363-368, 2002.

SPERGEL, J. M. et al. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition**, v. 48, n. 1, p. 30-36, 2009.

SPERGEL, J. M. et al. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 130, n. 2, p. 461-467. e5, 2012a.

SPERGEL, J. M. et al. Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 129, n. 2, p. 456-463. e3, 2012b.

STEIN, M. L. et al. Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 118, n. 6, p. 1312-1319, 2006.

STRAUMANN, A. et al. Pediatric and adult eosinophilic esophagitis: similarities and differences. **Allergy**, v. 67, n. 4, p. 477-490, 2012.

STRAUMANN, A. et al. Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. **Gut**, p. gut. 2009.178558, 2009.

THOMPSON, D. M.; ORVIDAS, L. J. Otorhinolaryngologic manifestations of eosinophilic esophagitis. **Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America**, v. 18, n. 1, p. 91-98, 2008.



VANDENPLAS, Y. Management of paediatric GERD. **Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology**, v. 11, n. 3, p. 147-157, 2014.

VITELLAS, K. et al. Radiographic manifestations of eosinophilic gastroenteritis. **Abdominal Imaging**, v. 20, n. 5, p. 406-413, 1995.

WALSH, G. M. Reslizumab, a humanized anti-IL-5 mAb for the treatment of eosinophil-mediated inflammatory conditions. **Current Opinion in Molecular Therapeutics**, v. 11, n. 3, p. 329-336, 2009.

WANG, F. Y.; GUPTA, S. K.; FITZGERALD, J. F. Is there a seasonal variation in the incidence or intensity of allergic eosinophilic esophagitis in newly diagnosed children? **Journal of Clinical Gastroenterology**, v. 41, n. 5, p. 451-453, 2007.

WANG, H. H.; MANGANO, M. M.; ANTONIOLI, D. A. Evaluation of T-lymphocytes in esophageal mucosal biopsies. **Modern Pathology: an Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc**, v. 7, n. 1, p. 55-58, 1994.

WEN, T. et al. Transcriptome Analysis of PPI-Responsive Esophageal Eosinophilia Reveals the Presence of an Eosinophilic Esophagitis Transcriptome Reversible By PPI Mono-Therapy and the Identification of PPI-Response Predictor Genes. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 2, n. 135, p. AB78, 2015.

WEN, T. et al. Molecular diagnosis of eosinophilic esophagitis by gene expression profiling. **Gastroenterology**, v. 145, n. 6, p. 1289-1299, 2013.

## 7. APÊNDICES

### 7.1 Apêndice A - Formulário eletrônico do Google para coleta dos resultados das Endoscopias Digestivas Altas no Instituto do Aparelho Digestivo

PESQUISA DE EOSINOFILIA ESOFÁGICA

[https://docs.google.com/forms/d/18Xgu2iv\\_jVNLk4uK6V4s...](https://docs.google.com/forms/d/18Xgu2iv_jVNLk4uK6V4s...)

## PESQUISA DE EOSINOFILIA ESOFÁGICA

\*Obrigatório



0. Código do Paciente

-----

0. Idade do Paciente

*Marcar apenas uma oval.*

- 0
- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10
- 11
- 12
- 13
- 15

**0. Sexo**

Marque todas que se aplicam.

- Masculino  
 Feminino

**0. indicação do Médico Solicitante**

Marcar apenas uma oval.

- Suspeita de Refluxo  
 Disfagia  
 Dor Abdominal  
 Náuseas  
 Vômitos  
 Impactação  
 Falência Pondero-Estatural

**0. Código do Médico Solicitante \***

.....

**0. Data da Realização do Exame**

.....  
Exemplo: 15 de dezembro de 2012

**0. Foi Solicitado Biópsia**

Marcar apenas uma oval.

- Sim  
 Não

**0. Indicação e Código do Médico Endoscopista que realizou o exame**

Marcar apenas uma oval.

- Suspeita de Refluxo  
 Dor Abdominal Recorrente  
 Síndrome de Má Absorção  
 Hemorragia Digestiva Alta  
 Corpo Estranho  
 Ingesta de Cáusticos  
 Disfagia/Odinofagia  
 Impactação Alimentar  
 Outro: .....

**0. Laudo Endoscópico:***Marcar apenas uma oval.*

- Normal
- Estrias Longitudinais
- Traquelização
- Hiperemia da Mucosa
- Opacidade da Mucosa
- Pontos Peroláceos
- Mucosa Nacarada (branca)
- Edema da Mucosa

**0. Código do responsável pela coleta***Marcar apenas uma oval.*

- Marília Adriano Mekkessi
- Marco Aurélio Silveira Botacin

## 7.2 Apêndice B - Formulário eletrônico do Google para coleta dos resultados histopatológicos no laboratório CAPC

# Resultado histopatológico do CAPC 2012

**\*Obrigatório**

**Nome \***  
Digite o nome do paciente

**Biópsia do esôfago \***  
informar o número de eosinófilos

**Características histológicas \***

Mucosa escamosa própria do esôfago com acantose, papilomatose, hiperplasia de basal e exocitose

Outro:

**Idade: \***  
Marcar idade do paciente

0  
1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15

**Biópsia do duodeno \***  
informar o número de eosinófilos

**Indicação \***

- Panesofagite  
EDE grau I  
EDE grau II  
Sem indicação  
Outro:

**Sexo**

- Masculino  
Feminino

**Data**

Powered by

Este conteúdo não foi criado nem aprovado pelo Google.  
[Denunciar abuso](#) - [Termos de Serviço](#) - [Termos Adicionais](#)

## 8. ANEXOS

### 8.1 Anexo A – Declaração da aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Determinação da Frequência de Eosinofilia Esofagiana em Crianças Submetidas a Endoscopia Digestiva Alta em um Serviço Terciário.

**Pesquisador:** Daniel Strozzi

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 36241914.1.0000.0037

**Instituição Proponente:** Pontifícia Universidade Católica de Goiás - PUC/Goias

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 889.046

**Data da Relatoria:** 11/11/2014

##### Apresentação do Projeto:

Esofagite Eosinofílica foi descrita em 2007 e é definida atualmente como uma doença imunomediada crônica do esôfago, clinicamente caracterizada por sintomas de disfunção esofágica e, histologicamente, predominando inflamação eosinofílica.

Será realizado um estudo transversal, observacional, cuja amostra se compõe por cerca de 1000 pacientes de 0 a 15 anos que realizaram endoscopia digestiva alta no Instituto do Aparelho Digestivo, no período de Julho de 2012 a Julho de 2013 com o intuito de determinar a frequência de eosinofilia esofágica no grupo acima citado, trazendo como benefícios o conhecimento regional da doença, sua divulgação e manejo, melhorando os cuidados médicos relacionados aos pacientes com essas patologias que apresentam tal achado anátomo patológico.

**Endereço:** Av. Universitária, N.º 1.069

**Bairro:** Setor Universitário

**CEP:** 74.605-010

**UF:** GO

**Município:** GOIANIA

**Telefone:** (62)3946-1512

**Fax:** (62)3946-1070

**E-mail:** cep@pucgoias.edu.br



Continuação do Parecer: 889.046

Os pesquisadores utilizarão o prontuário médico destes pacientes para o preenchimento de questionários como, idade, sexo, achados endoscópicos, achados anátomo patológicos e o laudo endoscópico. As endoscopias foram realizadas no Instituto do Aparelho Digestivo (IAD), um dos serviços que mais realiza endoscopias pediátricas no Brasil as as biopsias laudadas no laboratório CAPC.

**Critério de Inclusão:**

Pacientes com idade entre 0 e 15 anos, que apresentaram eosinofilia esofágica acima de 15 eosinófilos por campo de grande aumento (40x) e ausência de eosinofilia em estômago e/ou duodeno, pelo exame anatomopatológico do material extraído através de biópsias.

**Critério de Exclusão:**

pacientes maiores ou igual a 16 anos e que não apresentarem eosinofilia esofágica ou que apresentarem síndrome eosinofílica, que é a presença de eosinofilia em outros locais do aparelho digestivo além do esôfago.

**Objetivo da Pesquisa:**

**3.1 Objetivo principal:**

Determinar a frequência de eosinofilia esofágica nos pacientes pediátricos de 0 a 15 anos, com sintomas gastrointestinais clínicos, que realizaram endoscopia digestiva alta em um serviço terciário no período de Julho de 2012 a Julho de 2013, na cidade de Goiânia-GO.

**3.2 Objetivos específicos:**

**Endereço:** Av. Universitária, N.º 1.069  
**Bairro:** Setor Universitário **CEP:** 74.605-010  
**UF:** GO **Município:** GOIANIA  
**Telefone:** (62)3946-1512 **Fax:** (62)3946-1070 **E-mail:** cep@pucgoias.edu.br





Continuação do Parecer: 889.046

- 1- Investigar a frequência de eosinofilia esofágica em crianças que realizaram endoscopia digestiva alta no Instituto do Aparelho Digestivo (IAD), Goiânia, GO.
- 2- Descrever os achados endoscópicos macroscópicos encontrados nas crianças com eosinofilia esofágica que realizaram endoscopia digestiva alta no IAD.
- 3- Comparar os achados endoscópicos das crianças portadoras de eosinofilia esofágica com os seus respectivos anátomo patológicos.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Por se tratar de um estudo observacional que analisa apenas dados do prontuário, os riscos são pequenos considerando apenas o da confidencialidade.

**Benefícios:**

Os benefícios serão o conhecimento regional da doença, sua divulgação e manejo, melhorando os cuidados médicos relacionados aos pacientes com essas patologias estudadas.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Trata-se de uma pesquisa unicêntrica e nacional.

O estudo não se enquadra em Área Temática Especial, não necessitando portanto de avaliação da CONEP.

O Protocolo está bem desenhado e coerente com os objetivos traçados.

Os critérios de inclusão e exclusão estão bem definidos e não apresentam restrições éticas.

A metodologia está adequada aos objetivos desejados.

Foi solicitada a dispensa de TCLE.

Há garantia de confidencialidade da participação informando que os dados obtidos não serão divulgados e nem utilizados para outras finalidades que não o estudo em questão.

O orçamento da pesquisa foi apresentado a cargo dos pesquisadores estimado em 500 reais.

Espera-se que aproximadamente 1000 pacientes participem deste estudo.

<b>Endereço:</b> Av. Universitária, N.º 1.069	<b>CEP:</b> 74.605-010
<b>Bairro:</b> Setor Universitário	
<b>UF:</b> GO	<b>Município:</b> GOIANIA
<b>Telefone:</b> (62)3946-1512	<b>Fax:</b> (62)3946-1070
	<b>E-mail:</b> cep@pucgoias.edu.br



Continuação do Parecer: 889.046

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Foram apresentados :

Constam no Protocolo os Documentos e Declarações pertinentes em concordância com as normas vigentes, conforme listados abaixo:

- 1.PB\_INFORMAÇÕES\_BÁSICAS\_DO\_PROJETO\_;
- 2.Carta ao Comitê de Ética;
- 3.Projeto completo;
- 4.Solicitação de dispensa do termo de Consentimento Livre e Esclarecido;
- 5.Folha de Rosto;
- 6.Instituição participante;
- 7.Declaração de acesso a prontuários concedida pelo instituto do aparelho digestivo;
- 8.Curriculum lattes dos pesquisadores envolvidos.
- 9.Carta de autorização do laboratório de patologia.
- 10.Cronograma atualizado.

**Recomendações:**

Sem recomendações

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Pendências atendidas

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Considerações Finais a critério do CEP:**

A aprovação deste, conferida pelo CEP, não isenta o Pesquisador de prestar satisfação sobre sua Pesquisa em casos de alteração de amostra ou centros de coparticipação. É exigido a entrega do relatório final após conclusão da pesquisa.

**Endereço:** Av. Universitária, N.º 1.069  
**Bairro:** Setor Universitário **CEP:** 74.605-010  
**UF:** GO **Município:** GOIANIA  
**Telefone:** (62)3946-1512 **Fax:** (62)3946-1070 **E-mail:** cep@pucgoias.edu.br



Continuação do Parecer: 889.046

GOIANIA, 27 de Novembro de 2014

---

Assinado por:  
NELSON JORGE DA SILVA JR.  
(Coordenador)

**Endereço:** Av. Universitária, N.º 1.069  
**Bairro:** Setor Universitário **CEP:** 74.605-010  
**UF:** GO **Município:** GOIANIA  
**Telefone:** (62)3946-1512 **Fax:** (62)3946-1070 **E-mail:** cep@pucgoias.edu.br