

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
RESIDÊNCIA MÉDICA EM GASTROENTEROLOGIA**

ALINE LADEIRA GONZAGA

ESOFAGITE EOSINOFÍLICA: REVISÃO DE LITERATURA

**VITÓRIA
2017**

ALINE LADEIRA GONZAGA

ESOFAGITE EOSINOFÍLICA: REVISÃO DE LITERATURA

Monografia apresentada ao Programa de Residência Médica em Gastroenterologia da Universidade Federal do Espírito Santo, como requisito parcial para a conclusão do Programa de Residência Médica.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Maria da Penha Zago Gomes

VITÓRIA

2017

AGRADECIMENTOS

Primeiramente a Deus por todas as oportunidades que tem me concedido.

A meu pai e a meus irmãos, que estão sempre ao meu lado como fonte de sabedoria, para que o verdadeiro amor se torne pedra fundamental na minha vida.

A minha mãe, que está no céu orando por mim.

A Davi, meu eterno companheiro, e minha filha, que, a todo o momento, me dão inspiração e força para continuar crescendo cada vez mais.

E, finalmente, a todos os meus amigos, pelo convívio e lições do dia a dia.

*"Embora ninguém possa voltar atrás e
fazer um novo começo, qualquer um pode
começar agora e fazer um novo fim."*

Chico Xavier

RESUMO

A esofagite eosinofílica é uma entidade clinicopatológica cada vez mais reconhecida, com sintomas semelhantes aos da doença do refluxo gastroesofágico e infiltrado eosinofílico no epitélio esofágico. É considerada uma doença sistêmica, e não apenas uma condição local, com importante componente imunológico. Apesar da maior prevalência de esofagite eosinofílica em pacientes com doença atópica, sugerindo a associação com alergias, a etiologia e a fisiopatologia não estão completamente esclarecidas. Os sintomas principais são disfagia e impactação de bolo alimentar, mas também pode haver pirose. A abordagem clínica é essencial, porém a confirmação diagnóstica ocorre principalmente pela endoscopia digestiva alta com biópsia. Esse exame também avalia a resposta ao tratamento, assessora a remissão da doença e, em alguns casos, terapêutica nas estenoses esofágicas. O tratamento envolve uso de corticosteroides via oral e abordagem dietética, com avaliação periódica da resposta clínica e endoscópica do doente. Complicações graves, como a necessidade urgente de remover o alimento via endoscópica por impactação alimentar e sequela, como a estenose esofágica, justificam a importância do reconhecimento e do tratamento da doença, sobretudo em virtude de a sua prevalência ter aumentado na última década.

Palavras-chave: Esofagite eosinofílica. Disfagia. Eosinofilia. Hipersensibilidade alimentar.

ABSTRACT

Eosinophilic esophagitis is an increasingly recognized clinicopathological entity with similar symptoms of gastroesophageal reflux disease and eosinophilic infiltrate in the esophageal epithelium. It is considered a systemic disease, not just a local condition, with an important immunological component. Despite the higher prevalence of eosinophilic esophagitis in patients with atopic disease, suggesting an association with allergies, an etiology and pathophysiology is not fully understood. The main symptoms are dysphagia and impaction of bolus food, but there can also be heartburn. The clinical approach is essential, but a diagnostic confirmation is performed mainly by high digestive endoscopy with biopsy. This examination also has a response to treatment, an evaluation of the disease and, in some cases, a therapy in esophageal strictures. Treatment involves the use of oral corticosteroids and a dietary approach, with periodic evaluation of the clinical and endoscopic response of the patient. Severe complications, such as the urgency to remove food through endoscopic food impaction and sequelae, such as esophageal stenosis, justify a recognition of the treatment of the disease, especially since its prevalence has increased in the last decade.

Keywords: Eosinophilic esophagitis. Dysphagia. Eosinophilia. Food hypersensitivity.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Representação diafragmática de acumulação induzida por alergênico de células inflamatórias no pulmão e no esôfago	17
Figura 2 – Acúmulo esofágico induzido por alérgeno de eosinófilos, mastócitos e remodelação do tecido na EoE	18
Quadro 1 – Principais manifestações clínicas de EoE, conforme a faixa etária	20
Figura 3 – Histopatologia na esofagite eosinofílica	22
Figura 4 – Achados endoscópicos na esofagite eosinofílica	24

LISTA DE SIGLAS

APCs	-	Células apresentadoras de antígeno
CAPN14	-	Calpain 14
CCL26	-	Chemokine (C-C motif) ligand 26
CGA	-	Campo de Grande Aumento
Cm	-	Centímetro
DRGE	-	Doença do Refluxo Gastroesofágico
EDA	-	Endoscopia Digestiva Alta
EoE	-	Esofagite eosinofílica
FLG	-	Filaggrin
G	-	Gramma
IBP	-	Inibidor de bomba de prótons
MG	-	Miligramma
TGF- β	-	Fator de transformação do crescimento beta
TSLP	-	Thymic stromal lymphopietin
TSLPR	-	Thymic stromal lymphopietin receptor

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	9
2	JUSTIFICATIVA	12
3	OBJETIVO	13
4	MATERIAIS E MÉTODOS	14
5	CONCEITO: ESOFAGITE EOSINOFÍLICA	15
6	FISIOPATOLOGIA NA ESOFAGITE EOSINOFÍLICA	16
7	SINTOMAS NA EoE	19
8	DIAGNÓSTICO DA EoE	21
8.1	ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA (EDA).....	23
8.2	PH METRIA.....	24
8.3	MANOMETRIA.....	25
8.4	ECOGRAFIA.....	25
8.5	EXAMES LABORATORIAIS.....	25
8.6	TESTE CUTÂNEO.....	25
9	CONDUTA TERAPÊUTICA	27
9.1	INIBIDOR DA BOMBA DE PRÓTONS (IBP).....	27
9.2	CORTICOIDE TÓPICO.....	28
9.3	CORTICOIDE SISTÊMICO.....	29
9.4	INIBIDORES DE LEUCOTRIENO.....	29
9.5	ANTICORPO ANTI-IL5.....	30
9.6	ANTICORPO ANTI-IgE.....	30
9.7	DIETA ALIMENTAR.....	30
9.7.1	Dieta elementar	31
9.7.2	Dieta de eliminação empírica	31
9.7.3	Dieta baseada em teste de alergia	31
9.8	DILATAÇÃO ESOFÁGICA.....	32
10	CONSIDERAÇÕES FINAIS	34
	REFERÊNCIAS	35

1 INTRODUÇÃO

O esôfago é um órgão de aspecto tubular longo e oco de 18 cm a 26 cm, responsável pelo transporte de alimentos da cavidade oral até o estômago. É revestido de uma membrana mucosa e músculos que atuam com a ação peristáltica, responsável por mover o alimento ingerido para o estômago (MISHRA, 2009).

O epitélio do esôfago é escamoso, porém não é queratinizado como a pele; logo, os queratinócitos são expostos diretamente ao conteúdo do esôfago. Isso indica que o epitélio esofágico pode ter um papel significativo na indução da inflamação esofágica (MISHRA, 2009).

Os eosinófilos estão presentes em todo o trato gastrointestinal em indivíduos saudáveis, exceto no esôfago (CARR; WATSON, 2011). As doenças eosinofílicas gastrointestinais têm sido cada vez mais descritas na literatura, sendo caracterizadas por uma infiltração eosinofílica e inflamação do tubo digestivo, na ausência de outras causas identificadas de eosinofilia, sendo incluídas a esofagite eosinofílica, gastroenterite eosinofílica e colite eosinofílica (DIAS et al., 2012).

Outras doenças que cursam com infiltração eosinofílica incluem as infecções parasitárias e fúngicas, doença inflamatória intestinal, vasculites, neoplasias, doenças do tecido conjuntivo, reação por hipersensibilidade a fármacos e a síndrome hipereosinofílica (COUTO et al., 2011).

O primeiro caso de esofagite eosinofílica (EoE) foi relatado, em 1977, por Dobbins e outros, em um paciente adulto com sintomas de espasmo esofagianos. Durante a investigação clínica e biópsias de esôfago e intestino, foi levantada a hipótese de o paciente apresentar gastroenterite eosinofílica com envolvimento do esôfago (DOBBINS et al., 1977).

No entanto, a esofagite eosinofílica passou a ser reconhecida como uma entidade clínica distinta só na década de 1990. Em 1993, Attwood e colaboradores relataram a primeira série de casos de EoE em 12 pacientes adultos e sugeriram que essa era uma entidade distinta da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) (ATTWOOD et

al., 1993). Posteriormente, Kelly e colaboradores relataram uma série de casos de dez pacientes pediátricos com infiltração eosinofílica no esôfago, cujos sintomas gastrointestinais eram sem resposta ao tratamento antirrefluxo padrão, mas melhorou com fórmula e dieta à base de aminoácidos (KELLY et al., 1995). Desde então, houve uma implosão na literatura de publicações sobre EoE.

Foi registrado um aumento rápido da incidência de EoE nas últimas décadas; contudo, um estudo retrospectivo em biópsias coletadas entre 1982 e 1999 revelou que a incidência da EoE parece estável, sugerindo que o maior índice de novos diagnósticos depende, quase em parte, do reconhecimento da doença (DEBROSSE et al., 2010).

A incidência pode ter aumentado significativamente durante as últimas três décadas, em virtude de também ter aumentado o volume de endoscopias, logo mais diagnósticos estarem sendo realizados (PRASAD et al., 2009). Houve também, devido a uma maior suspeita diagnóstica, um aumento da incidência e prevalência nos países ocidentais, e atualmente, representa a principal causa de disfagia em pacientes adultos (SCHOEPFER et al., 2011).

A EoE atinge principalmente o sexo masculino (três quartos dos doentes em idade adulta e dois terços em idade pediátrica) e a maioria dos indivíduos afetados são caucasianos (mais de 90% em alguns estudos). Nos adultos, a EoE afeta sobretudo entre a terceira e a quarta décadas de vida, apesar de ter sido identificada em doentes com idades bem mais avançadas. Na criança ocorre predominantemente entre 5 e 10 anos. Uma forma familiar de EoE ocorre em cerca de 10% dos doentes, apresentando, porém, características clínicas e patológicas semelhantes às formas esporádicas (COUTO et al., 2011).

Há evidências que a EoE é mais prevalente em pacientes que sofrem de alergia alimentar, rinite, asma ou dermatite atópica (D`ALESSANDRO et al., 2015).

O desconhecimento da EoE tem um impacto negativo na saúde dos pacientes, podendo ser interpretada como um distúrbio psiquiátrico, o que reflete no estado

físico, psicológico e comportamental (COUTO et al., 2011). Logo, é fundamental estudar essa doença para maior abrangência clínica, diagnóstica e terapêutica.

2 JUSTIFICATIVA

A esofagite eosinofílica está cada vez mais sendo reconhecida e diagnosticada, apresentando um número crescente de trabalhos publicados. Tratando-se de ser uma doença que pode deixar sequelas graves, como a estenose esofágica, é essencial o seu reconhecimento precoce.

3 OBJETIVO

O objetivo desta monografia é proceder à revisão de literatura dos principais trabalhos sobre esofagite eosinofílica, abordando principalmente a patogênese, sintomatologia e intervenção terapêutica.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão de literatura. Para tanto, realizou-se uma pesquisa bibliográfica na base de dados do PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov). Acesso em: 5 out. 2016) usando a palavra chave “Eosinophilic esophagitis and review”. Foram selecionados as principais revistas e artigos sobre esofagite eosinofílica, além de artigos brasileiros que discutiam a fisiopatologia, aspectos clínicos e terapêuticos para a abordagem da esofagite eosinofílica.

5 CONCEITO: ESOFAGITE EOSINOFÍLICA

Esofagite eosinofílica é uma entidade clínica, caracterizada por um conjunto de sintomas semelhantes aos da doença do refluxo gastroesofágico, com infiltração eosinofílica do epitélio esofágico (DIAS et al., 2012). Também reconhecida como “asma do esôfago”, pois partilha características clínicas e fisiopatológicas com a asma (CARR; WATSON, 2011). É atualmente considerada uma doença sistêmica, e não apenas uma condição local, com importante componente imunológico (DIAS et al., 2012).

Uma nova definição conceitual foi proposta em 2011, apresentando a esofagite eosinofílica como uma doença esofágica crônica, imune/antígeno-mediada, caracterizada clinicamente por sintomas relacionados à disfunção esofágica e histologicamente por inflamação predominante por eosinófilos (LIACOURAS et al., 2011).

Em 2007, foi publicado um trabalho de Furuta e colaboradores, definindo recomendações para diagnóstico e tratamento de EoE. Tal consenso definiu que a eosinofilia esofágica era necessária para o diagnóstico de EoE, mas não suficiente. Após esse estudo, trabalho algum identificou um limite inferior claro de eosinofilia esofágica ou número limiar que definisse a EoE, ou ainda identificou características histológicas ou padrão de distribuição de doença que fossem patognomônicas, com poucas exceções, como o encontro na histologia de 15 eosinófilos/por campo de grande aumento (cga), que é considerado um limiar mínimo para o diagnóstico de EoE (LIACOURAS et al., 2011).

Um pequeno número de pacientes com EoE pode ter menos do que o número limiar de eosinófilos em suas amostras de biópsias da mucosa associadas a outras características da inflamação eosinofílica, incluindo a formação de microabscessos, camadas superficiais ou grânulos eosinófilos extracelulares. As razões potenciais são aventadas para justificar tais achados histopatológicos, como amostras de biópsia inadequadas, erro de amostragem, doença crônica ou resposta parcial ao tratamento (LIACOURAS et al., 2011). A EoE é uma entidade bem definida nas crianças, mas pouco reconhecida na população adulta (FEY et al., 2012).

6 FISIOPATOLOGIA NA ESOFAGITE EOSINOFÍLICA

A patogênese da EoE é desconhecida, mas supõe-se multifatorial, com fatores genéticos, imunológicos e ambientais envolvidos (D'ALESSANRO et al., 2015). Tem sido sugerida também a possibilidade da participação de aeroalergênicos na patogenia, apoiada pela existência de relatos de casos clínicos de doentes com alergia respiratória e sensibilização a pólenes, com agravamento dos sintomas de EoE e infiltração eosinofílica esofágica durante a época polínica e o fato de verificar uma variação sazonal na incidência da esofagite eosinofílica, com os mais baixos índices de diagnóstico durante o inverno (COUTO et al., 2011).

O maior risco de EoE em familiares de pacientes afetados sustenta a hipótese genética. Em um estudo de coorte realizado entre o período de primeiro de agosto de 2008 a 30 de abril de 2013, relatou que 2,4% dos irmãos também tinham EoE, com o aumento de 40 vezes em relação à população em geral, cujas variantes genéticas em *CAPN14*, *TSLP*, *TSLPR*, *CCL26*, e *FLG* têm sido associadas com EoE. Entretanto, essas variantes explicam apenas uma pequena parte dos casos de EoE, deixando grande parte da variação inexplicável (ALEXANDER et al, 2014).

A incidência de EoE é maior também nos gêmeos monozigóticos (41%), mas a doença também ocorre nos dizigóticos (21%), o que sugere um papel dos fatores ambientais envolvidos, principalmente no início da vida (ALEXANDER et al., 2014).

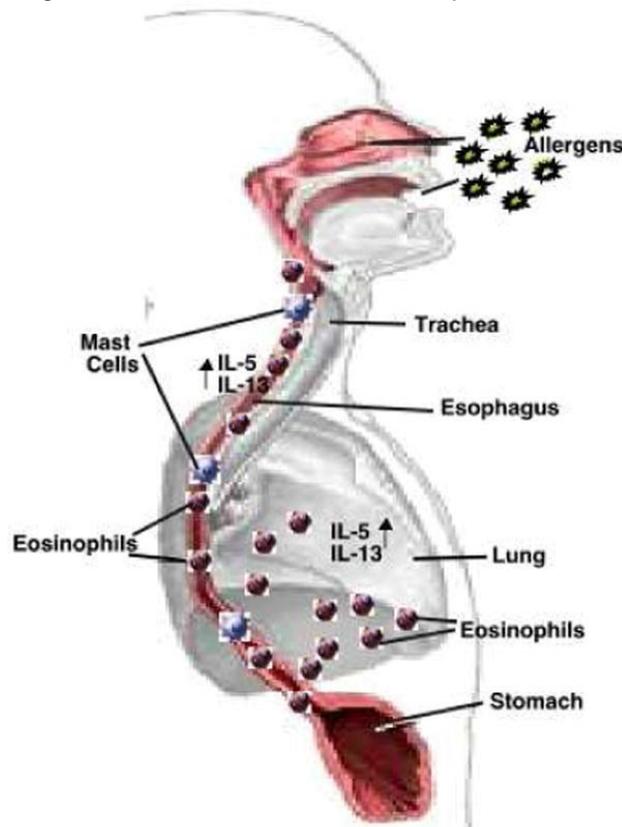
A exposição do esôfago ao alimento e a presença de aeroalérgenos em indivíduos geneticamente predispostos podem precipitar o processo de esofagite eosinofílica, embora o mecanismo exato seja desconhecido (AHMED, 2016).

Há um aumento de evidências que demonstram que a EoE envolve um conjunto de mediadores e pró-inflamatórios responsáveis por regular a acumulação eosinofílica no esôfago, tais como IL- 4, IL-5, IL-13 e a eotaxina-1, -2 e -3 (MISHRA, 2009). O gene mais altamente expresso nos pacientes com EoE é o eotaxina-3, ao passo que eotaxina-1 e a eotaxina-2 estão moderadamente aumentados. Foi relatado recentemente que a exposição das células epiteliais esofágicas a IL-13 induz a

eotaxina-3. Esses dados indicam que a IL-5, IL-13 e eotaxina-3 são os principais mediadores que regulam os números de eosinófilos no esôfago (MISHRA, 2009).

Na figura 1, representa-se o acúmulo de células inflamatórias induzidas por alérgenos no pulmão e esôfago. A exposição a alimentos e os aeroalérgenos promovem a eosinofilia e mastocitose nesses órgãos. Curiosamente, eosinofilia induzida ou mastocitose não é observada no estômago ou intestino delgado. A indução de citocinas Th2 induzidas por alérgenos (IL-5 e IL-13) está implicada na indução de eosinofilia tecidual.

Figura 1 – Representação diafragmática de acumulação induzida por alérgico de células inflamatórias no pulmão e no esôfago

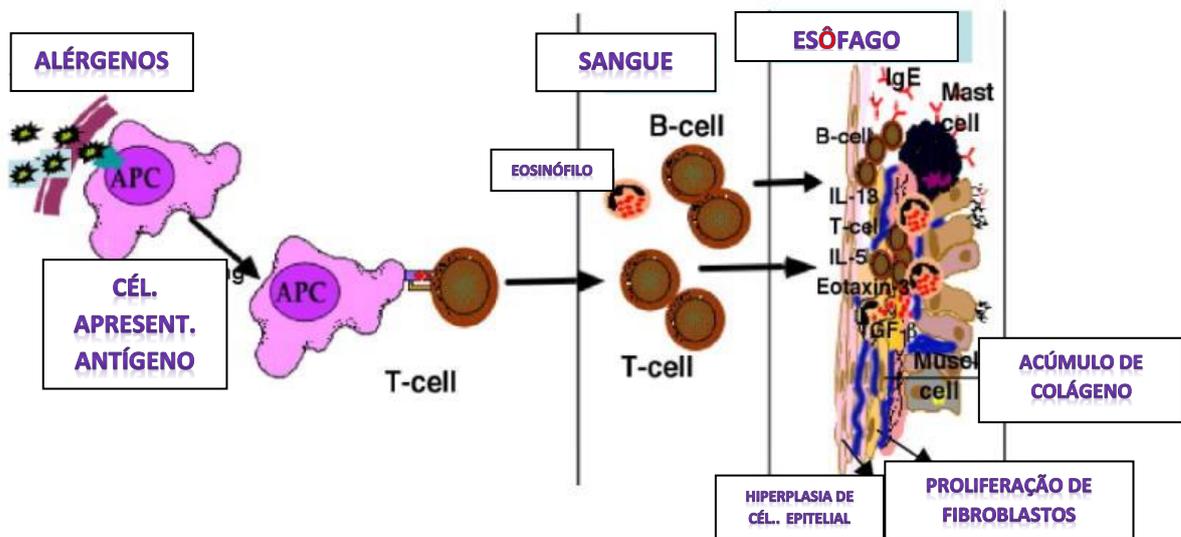


Fonte: Mishra (2009).

As células apresentadoras de antígeno (APCs) processam o alérgeno e apresentam o antígeno para as células T. Estas migram para o esôfago através da circulação sanguínea e ativam a liberação de citocinas específicas de eosinófilos (IL-5 e IL-13), que induzem as quimiocinas (eotaxina-3) no epitélio esofágico que atraem eosinófilos para o esôfago. Adicionalmente, em resposta a alérgenos, as células B e os números de mastócitos também aumentam no esôfago. As células B sintetizam

IgE localmente ou sistematicamente que pode ativar mastócitos, uma vez que a IgE é detectada na superfície dos mastócitos em pacientes com EoE. Os eosinófilos e mastócitos ativados são uma fonte rica de TGF- β (fator de transformação do crescimento beta) que pode desempenhar um papel crítico na patogênese da doença, incluindo a remodelação esofágica (MISHRA, 2009). Na figura 2, representa-se a fisiopatologia da EoE.

Figura 2 – Acúmulo esofágico induzido por alérgeno de eosinófilos, mastócitos e remodelação do tecido na EoE



Fonte: Mishra (2009).

O mecanismo predominante da alergia alimentar na EoE parece ser um processo não mediado por IgE, porque o uso de um anticorpo monoclonal anti IgE (omalizumab) não obteve sucesso no tratamento em seres humanos (BONIS et al., 2015).

A fisiopatologia, apesar de incerta, baseia-se na resposta clínica quando os pacientes são colocados em várias dietas de eliminação, com resolução dos sintomas e normalização das biópsias esofágicas (BONIS et al., 2015).

7 SINTOMAS NA EoE

Os sintomas da EoE são também observados em pacientes com esofagite péptica crônica, mas, ao contrário da DRGE, a EoE é associada com pHmetria normal, ocorre mais frequentemente em homens (75% a 80%) e parece ter uma incidência familiar aumentada e maior associação com doenças atópicas (DIAS et al., 2012).

As manifestações clínicas em recém-nascidos e crianças pequenas geralmente incluem vômitos, recusa alimentar e impactação alimentar. Os sintomas predominantes em crianças e adolescentes em idade escolar incluem disfagia (dificuldade para engolir), impactação dos alimentos e asfixia, engasgos com as refeições, especialmente quando composto por alimentos com texturas grosseiras (CARR; WATSON, 2011).

Outros sintomas nessa população de pacientes incluem dor abdominal, vômitos e regurgitação. Uma história cuidadosa em crianças e adolescentes com EoE revela que eles aprendem a compensar esses sintomas com medidas alternativas, tais como: comer devagar, mastigar excessivamente ou mastigar pequenos volumes de refeições, evitar tanto ingestão de líquido em excesso com as refeições quanto consistências alimentares específicas, tais como a carne ou outros alimentos com texturas grosseiras (CARR; WATSON, 2011).

O sintoma predominante em adultos é a disfagia; contudo, pirose retroesternal intratável também pode estar presente. Devido à inflamação de longa data e possíveis cicatrizes resultantes de quadro clínico não diagnosticado de EoE, adultos tendem a ter mais impactação alimentar, bem como outras anormalidades esofágicas, como anel Schatzki (um anel estreito de tecido localizado logo acima da junção do esôfago e estômago), teias de esôfago (pequenos crescimentos de tecido fino que bloqueiam parcialmente o esôfago) e, em alguns casos, acalasia (problemas de motilidade esofágica caracterizada por dificuldade de engolir e regurgitação). Contudo, é importante notar que alguns doentes com EoE são assintomáticos e a suspeita da doença é baseada em achados acidentais durante um endoscopia, que é executada por outros indícios, ou a existência de provas de impactação alimentar, na ausência de outros sintomas (CARR; WATSON, 2011). No

quadro 1 estão relacionadas as principais manifestações clínicas de acordo com a idade do paciente.

Quadro 1 – Principais manifestações clínicas de EoE de acordo com a faixa etária

Lactentes	Recusa alimentar ou intolerância Irritabilidade Vômitos Má progressão estaturoponderal
Crianças	Dor abdominal Vômitos Sintomas de DRGE Disfagia Aversão à comida/dieta muito limitada Má progressão estaturoponderal
Adolescentes	Disfagia Impacto alimentar esofágico Náuseas Sintomas de DRGE Dieta muito limitada
Adulto	Disfagia intermitente Impacto alimentar esofágico Sintomas de DRGE

Fonte: Couto et al. (2011).

Um estudo realizado por Lynch e colaboradores, em 2016, descobriu que o sexo foi um fator importante na apresentação clínica inicial da EoE. Homens apresentaram disfagia e impactação alimentar mais frequente que as mulheres. As mulheres apresentaram azia e dor no peito mais frequentes que os homens (LYNCH et al, 2016).

Muitas vezes, o diagnóstico de EoE é feito apenas muitos anos após o início dos sintomas; por isso, saber reconhecer as pequenas mudanças no comportamento, um quadro de DRGE sem resposta terapêutica ou uma disfagia intermitente, é essencial para prevenir sequelas importantes, como a estenose esofágica.

8 DIAGNÓSTICO DA EoE

Na EoE, por ser uma doença em que nem sempre encontramos sintomas clínicos, alterações no exame físico e achados endoscópicos são de importância fundamental na suspeição clínica, que deve ser confirmada pelo encontro das alterações histopatológicas (COUTO et al., 2011).

O exame físico é útil em crianças para identificar padrões de crescimento anormais, tanto em crianças como em adultos, para identificar doenças alérgicas associadas. Entretanto, nenhuma característica no exame físico é específica para fazer o diagnóstico de EoE (LIACOURAS et al., 2011). Geralmente o diagnóstico é suspeito depois de um primeiro episódio de impactação alimentar esofágica e biópsia demonstrando eosinofilia esofágica (AHMED, 2016).

A eosinofilia esofágica distal é comum na DRGE e a contagem dos eosinófilos do esôfago proximal ajuda a diferenciar DRGE da EoE. A distribuição em placas da mucosa esofágica distal e proximal é muito importante no diagnóstico diferencial com a DRGE. Portanto, as biópsias devem ser feitas em diversos níveis do esôfago distal e proximal. Biópsias do estômago e do duodeno também devem ser feitas, para diferenciar de gastroenterite eosinofílica (DIAS et al., 2012).

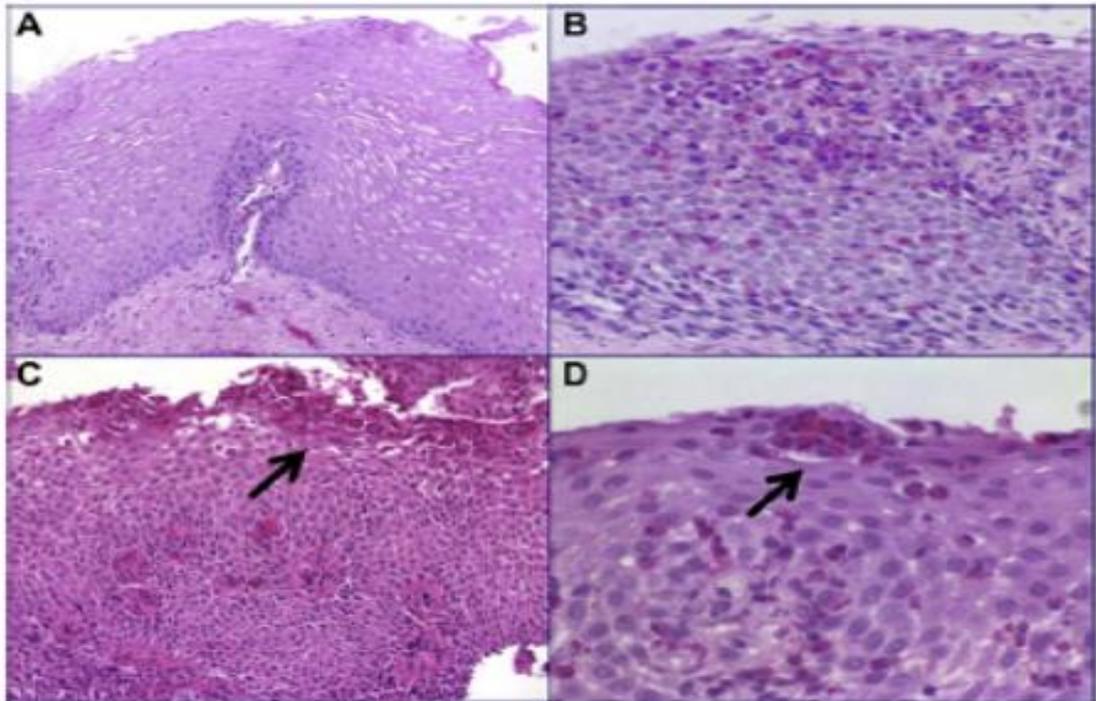
A biópsia da mucosa esofágica deverá cobrir os três terços do esôfago, independentemente da presença ou não de alterações macroscópicas, e ter um número de seis amostras, visto que a sensibilidade é claramente superior quando se aumenta o número de biópsias (COUTO et al., 2011).

O limiar diagnóstico de 15 eosinófilos/cga é útil para fazer uma distinção de outras doenças inflamatórias do esôfago. Todavia, o julgamento clínico é necessário para interpretar o significado das contagens limítrofes, bem como contagens compatíveis com EoE em pacientes assintomáticos (LUCENDO et al., 2017).

Além da elevada contagem de eosinófilos, algumas características histológicas apoiam o diagnóstico de EoE, como a presença de microabscessos, hiperplasia da camada basal, alongamento papilar, inflamação e fibrose da lâmina própria e

evidência de eosinófilos desgranulados (COUTO et al., 2011). Na figura 3, mostram-se algumas alterações histopatológicas da EoE.

Figura 3 – Histopatologia na esofagite eosinofílica



Fonte: Liacouras et al. (2011).

Nota: A. mucosa esofágica normal; B. grande densidade eosinofílica; C. Eosinófilos dispostos superficialmente; D. Microabscessos eosinofílicos.

O número de eosinófilos na esofagite de refluxo é tipicamente menor do que 07 eosinófilos/cga. Todavia, estudos recentes em crianças e adultos têm demonstrado números maiores, consistentes com EoE, que respondem à terapia de DRGE com IBP (DIAS et al., 2012).

Em termos histológicos, a contagem de eosinófilos pode ser problemática, porque os eosinófilos ficam bem na camada superficial e o número pode ser subestimado por falta de orientação da lâmina do exame histopatológico, ou ainda porque as células são perdidas na preparação (DIAS et al., 2012).

Uma vez que não existem sintomas específicos, o diagnóstico implica alto grau de suspeita clínica, sendo essencial a atualização contínua deste tema e o seu reconhecimento rápido é indispensável para o início da terapêutica adequada (COUTO et al., 2011).

Alguns exames complementares, muitas vezes, são necessários para aumentar a probabilidade clínica e até mesmo elucidar o diagnóstico clínico, como os que se seguem:

8.1 ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA (EDA)

A esofagogastroduodenoscopia com biópsias e o exame histológico da mucosa esofágica são requeridos para estabelecer o diagnóstico de EoE, verificar a resposta ao tratamento, assessorar a remissão da doença, documentar e dilatar estenoses e avaliar recorrência dos sintomas.

Endoscopias repetidas com biópsias são necessárias para monitorar a progressão da EoE, assim como a eficácia do tratamento (DIAS et al., 2012).

A EDA constitui um exame complementar imprescindível. Contrariamente à DRGE, na EoE poderá haver um acometimento significativo no terço proximal do esôfago. Macroscopicamente, podemos encontrar alterações inespecíficas (eritema, edema e friabilidade) e alterações sugestivas de EoE, como presença de estrias lineares, anéis concêntricos (traqueização/felinização), mucosa tipo “papel crepe”, estreitamentos proximais, exsudado puntiforme esbranquiçado, anel de Schatzki e ausência da rede vascular. Apesar de nenhuma das alterações endoscópicas ser patognomônica, qualquer achado dos referidos em doente com clínica de disfagia e/ou impacto alimentar deverá levantar forte suspeição de se tratar de uma EoE (COUTO et al., 2011).

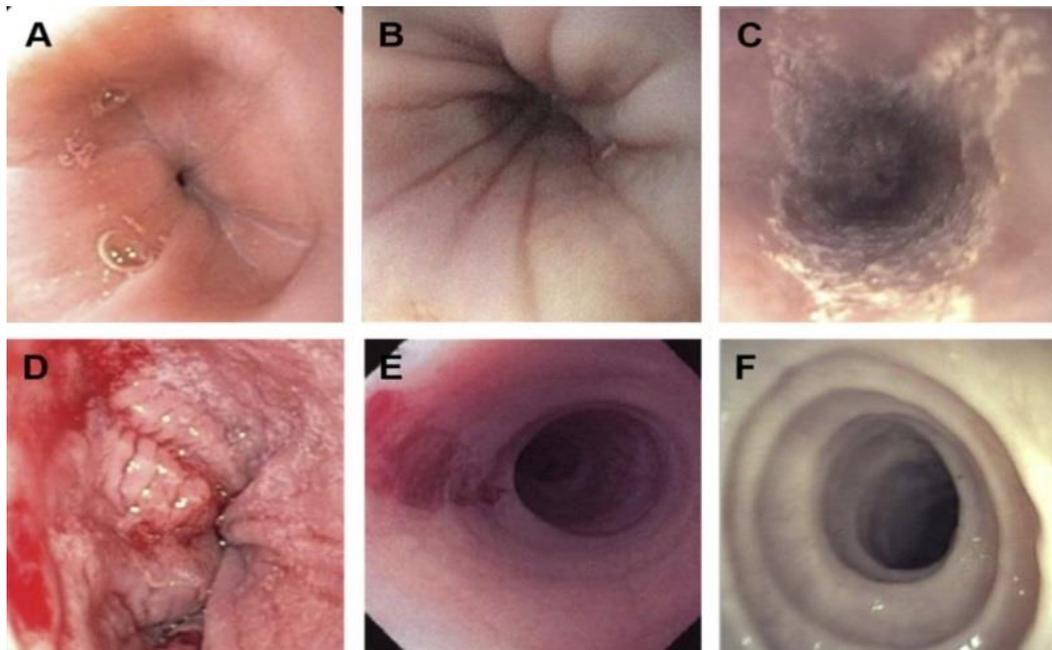
Placas brancas ou pontilhado branco consistem em um achado comum, que reflete o exsudato fibrinoso que ocorre devido à inflamação epitelial eosinofílica (DIAS et al., 2012).

Na EoE pode ser encontrado infiltrado eosinofílico em mucosa esofágica, com aparência endoscópica normal. A mucosa esofágica macroscopicamente pode parecer normal em até 30% dos casos (LIACOURAS et al., 2011).

O edema é identificado por perda de marcas vasculares e palidez da mucosa. Anéis concêntricos transitórios ou traqueização podem indicar contração do músculo longitudinal do esôfago e anéis fixos podem indicar a formação de estenose fibrosa devido à remodelação do tecido. Exsudato, manchas brancas ou placas brancas podem confundir-se com candidíase esofagiana, mas histologicamente eles são microabscessos eosinofílicos (AHMED, 2016).

Embora achados endoscópicos sejam úteis para a identificação de pacientes com EoE, eles não estabelecem o diagnóstico da doença isoladamente. Além disso, é importante para descartar candidíase esofágica quando exsudados brancos são identificados. Assim sendo, todos os pacientes com suspeita de EoE devem ser submetidos a biópsias da mucosa do esôfago para confirmar o diagnóstico (CARR; WATSON, 2011). Na figura 4, exemplificam-se alguns achados endoscópicos.

Figura 4 – Achados endoscópicos na esofagite eosinofílica



Fonte: Muir AB et al. (2016).

Nota: (A) mucosa esofágica normal; (B) sulcos esofágicos; (C) placas mucosas esofágicas brancas; (D) fragilidade mucosa esofágica em paciente com EoE após biópsia; (E) fragilidade da mucosa esofágica com o chamado papel crepe; (F) traqueização esofágica.

8.2 PH METRIA

A pHmetria, habitualmente normal, poderá ser realizada para ajudar no diagnóstico da doença, excluindo a existência de DRGE significativa (COUTO et al., 2011).

8.3 MANOMETRIA

A manometria esofágica nos doentes com EoE não faz parte da abordagem diagnóstica, mas pode ser útil nos adolescentes ou adultos com sintoma de disfagia grave (COUTO et al., 2011).

A etiopatogenia da disfagia nesses pacientes é provavelmente multifatorial, sendo necessários mais estudos para determinar a relação entre infiltração eosinofílica, alteração da motilidade e sintomas de disfagia (COUTO et al., 2011).

8.4 ECOGRAFIA

A ecografia permite identificar um espessamento da parede esofágica e das suas diferentes camadas, porém não está recomendada na abordagem do doente com suspeita de EoE (COUTO et al., 2011).

8.5 EXAMES LABORATORIAIS

Não há nenhum teste de laboratório único que apoie o diagnóstico de EoE (AHMED, 2016).

A avaliação laboratorial dos doentes com EoE não apresenta valor diagnóstico, porém a eosinofilia periférica pode ocorrer em até 50% dos doentes (COUTO et al., 2011).

8.6 TESTE CUTÂNEO

Uma história pessoal e familiar completa de outras condições atópicas é recomendada em todos os pacientes com EoE. Teste de sensibilização alérgica pode ser considerado com o teste cutâneo ou teste de sangue para IgE específica para o alérgeno e potencialmente com o teste de contato atópico. No entanto, é importante lembrar que as abordagens atuais podem ser incapazes de identificar com precisão os gatilhos da EoE. O papel da avaliação específica para gatilhos

alérgicas em EoE continua em evolução, tornando difícil fazer recomendações padrão (CARR; WATSON, 2011).

O teste de sensibilidade atópica é uma abordagem mais recente a ser utilizada para a identificação potencial de reações não IgE (mediadas por células). É semelhante ao teste para a dermatite de contato e envolve a colocação de uma pequena quantidade de alergênico diretamente sobre a pele; em seguida, examina-se uma reação local, retardada após um tempo definido. Embora o teste parecesse promissor para identificar alimentos que desencadeassem reações não mediadas por IgE, esse tipo de teste ainda não foi padronizado e os valores preditivos, positivo e negativo, permanecem desconhecidos (CARR; WATSON, 2011).

Mais estudos são necessários para avaliar a confiabilidade e a validade do teste de contato atópico, antes que seja recomendado para uso rotineiro no diagnóstico e acompanhamento de EoE (CARR; WATSON, 2011).

9 CONDUITA TERAPÊUTICA

O tratamento ideal para a EoE não foi ainda definido, uma vez que poucos ensaios clínicos controlados foram realizados para orientar abordagem terapêutica. A prática clínica atual é amplamente baseada em dados limitados e opiniões de especialistas (COUTO et al., 2011).

Alguns fatores merecem consideração na decisão da melhor terapia para o paciente, tais como: idade, impacto dos sintomas na qualidade de vida, comorbidades, efeitos adversos e custos (EPIFANIO et al., 2006). Logo, o tratamento deve ser individualizado e os pacientes devem ser preferencialmente tratados no seu contexto clínico (EPIFANIO et al., 2006).

O tratamento da EoE na maioria das crianças é baseado em dieta elementar ou na eliminação de um ou de vários antígenos alimentares. Nas crianças mais velhas e nos adultos, o tratamento usualmente envolve corticosteroides tópicos (DIAS et al., 2012).

O tratamento assenta-se em duas modalidades principais: dieta alimentar e/ou terapêutica farmacológica, dependendo da coexistência ou não de sensibilização a alérgenos alimentares (COUTO et al., 2011).

Nos últimos anos, vários ensaios clínicos randomizados e meta-análises avaliaram a eficácia das opções terapêuticas disponíveis para o tratamento de pacientes com EoE, incluindo modificações dietéticas, IBP, corticosteroides tópicos e dilatação do esôfago via endoscópica (GONZÁLEZ-CERVERA; LUCENDO, 2016).

9.1 INIBIDOR DA BOMBA DE PRÓTONS (IBP)

Os inibidores da bomba de prótons foram incluídos no Guideline publicado em 2017 como terapia de primeira linha no tratamento da EoE, e não como um critério de diagnóstico (LUCENDO et al., 2017). Por apresentar perfil de segurança, facilidade de administração e altas taxas de resposta, a terapia com IBP inicialmente é preferencial, embora a escolha da terapia seja feita após o paciente ser informado

dos prós e contras de terapias alternativas, como dieta e corticosteroides (LUCENDO et al., 2017). A dose recomendada de IBP em adultos é de 20mg-40mg de omeprazol duas vezes ao dia ou equivalente e em crianças 1-2mg/kg/dia (LUCENDO et al., 2017).

9.2 CORTICOIDE TÓPICO

A eficácia dos corticosteroides tópicos na EoE foi avaliada em diversos ensaios clínicos. Vários estudos indicam que a budesonida e o propionato de fluticasona são significativamente superiores ao placebo, tanto na diminuição de densidade de eosinófilos na mucosa esofágica quanto no alívio dos sintomas (GONZÁLEZ-CERVERA; LUCENDO, 2016).

Nenhuma formulação foi aprovada especificamente para a EoE; no entanto, tanto a fluticasona quanto a budesonida (suspensão oral viscosa em doses de 1mg/dia a 2mg/dia, associada a 5g de sucralose) já foram estudadas em crianças e adultos (COUTO et al., 2011).

A fluticasona inalatória na dose de 880 microgramas é indicada, sendo orientado soprar diretamente na boca sem respiração e depois engolir a seco duas vezes por dia, durante seis semanas (AHMED, 2016). Os pacientes são aconselhados a não tomar nenhum alimento ou bebida, ou lavar a boca por meia hora, para evitar que a medicação perca o contato da mucosa esofágica (AHMED, 2016).

A variabilidade observada nos níveis de remissão pode estar relacionada precisamente com a má técnica ou à prescrição errada de outros dispositivos disponíveis no mercado para o tratamento da asma (pó para inalação, por exemplo) que não permitem essa técnica (COUTO et al., 2011).

A preparação viscosa de budesonida parece apresentar um paladar e forma de administração menos aliciantes, comparativamente com a fluticasona deglutida (COUTO et al., 2011).

Budesonida oral tem sido associada a um risco mais baixo de desenvolver candidíase esofágica e, tendo em conta a viscosidade da solução, pode fornecer melhor distribuição na superfície do esôfago em comparação a fluticasona engolida. Entretanto, a budesonida tem uma biodisponibilidade sistêmica ligeiramente maior do que o propionato de fluticasona por via oral; portanto, podem potencialmente estar associados com mais efeitos sistêmicos (CARR; WATSON, 2011).

Depois de seis a oito semanas de terapia tópica com corticoide, os pacientes devem ser submetidos à avaliação endoscópica de repetição, para garantir uma resposta histológica à terapia. Se uma resposta terapêutica é confirmada, o tratamento deve ser reduzido à dose mais baixa eficaz com seguimento adequado (CARR; WATSON, 2011).

9.3 CORTICOIDE SISTÊMICO

A corticoterapia sistêmica é muito eficaz (nas doses de 1 mg/kg/dia a 2 mg/kg/dia de prednisona; máximo 60 mg/dia) e poderá ser considerada como terapêutica de curto prazo. Entretanto, devido ao extenso leque de potenciais efeitos adversos, é recomendada apenas como último recurso em casos urgentes, nomeadamente de disfagia grave, perda ponderal significativa ou vômitos intratáveis, assim como nos casos em que a estenose do esôfago é grave e o risco de perfuração após dilatação é elevado (COUTO et al., 2011).

9.4 INIBIDORES DE LEUCOTRIENO

O montelucaste é um agente de estabilização de eosinófilos, mas apesar de em alguns trabalhos demonstrar melhora dos sintomas clínicos, não houve melhora histológica (AHMED, 2016).

Visto que o montelucaste é geralmente bem tolerado e potencialmente útil para o tratamento de outras doenças atópicas, tal como a asma, e pode ser uma opção terapêutica para considerar em pacientes com EoE e condições atópicas simultâneas (CARR; WATSON, 2011).

9.5 ANTICORPO ANTI-IL5

O Mepolizumab reduziu significativamente a eosinofilia esofágica, mas houve pouca melhora clínica. O Reslizumab também melhorou a eosinofilia esofágica, mas não houve diferença na melhora clínica, em comparação ao placebo (AHMED, 2016).

As perspectivas com o Mepolizumab (anticorpo monoclonal humanizado contra a IL-5) parecem particularmente promissoras (COUTO et al., 2011).

9.6 ANTICORPO ANTI-IgE

O Omalizumab (anticorpo anti-IgE) é utilizado para o tratamento de asma atópica e de rinite alérgica. Apesar da não realização de ensaios clínicos dessa substância em paciente com EoE, a diminuição da contagem de eosinófilos no sangue e pulmão em indivíduos asmáticos sugere que essa droga pode ser uma opção de tratamento promissora (CARR; WATSON, 2011).

Quando o tratamento farmacológico, independente da escolha, é interrompido, os sintomas e/ou a eosinofilia esofágica geralmente recorrem em um período de 3-6 meses (LUCENDO et al., 2017). A estratégia terapêutica ao longo prazo e as melhores doses de manutenção ainda não foram definidas, mas indica-se diminuir progressivamente para a menor dose possível que mantém a doença em remissão até que haja mais dados disponíveis (LUCENDO et al., 2017).

9.7 DIETA ALIMENTAR

A abordagem dietética específica é considerada como o tratamento de primeira linha nas crianças, com elevado índice de resposta, sendo dividida em três padrões dietéticos: dieta elementar, dieta baseada em teste de alergia e dieta de eliminação empírica (D´ALESSANDRO et al., 2015).

Em alguns casos, quando utilizado o tratamento baseado em dieta alimentar, poderão ser necessárias a suplementação nutricional e a referência a um nutricionista (COUTO et al., 2011).

9.7.1 Dieta elementar

A dieta elementar envolve a remoção de todas as fontes de proteínas potencialmente alergênicas da dieta do paciente mediante a utilização de uma fórmula à base de aminoácidos de apoio nutricional (CARR; WATSON, 2011).

Embora a dieta elementar esteja associada a altos índices de melhora clínica e histológica em adultos e crianças com EoE (ou seja, 90%), os sintomas geralmente recorrem após a normalização da dieta do paciente. Além disso, dado o gosto desagradável da fórmula, os pacientes, em sua maioria, precisam ser alimentados por sonda nasogástrica, que pode levar à menor adesão e redução da qualidade de vida, particularmente em adolescentes e adultos (CARR; WATSON, 2011).

As dietas elementares à base de aminoácidos exclusivos são as mais eficazes em induzir à remissão histológica de EoE, porém apresentam pouca aplicação na prática clínica (GONZÁLEZ-CERVERA; LUCENDO, 2016).

9.7.2 Dieta de eliminação empírica

A dieta de eliminação empírica baseia-se na eliminação dos seis principais alimentos alergênicos, tais como leite, ovo, peixe/marisco, frutos secos/amendoim, soja e trigo (COUTO et al., 2011).

Restrições dietéticas empíricas são frequentemente utilizadas antes de considerar uma dieta elementar (COUTO et al., 2011).

9.7.3 Dieta baseada em teste de alergia

A eliminação de alimentos com base em testes de alergia proporciona uma taxa de remissão de 45,5%, embora esta seja inferior em adultos do que em crianças, - 32,2% e 47,9%, respectivamente (GONZÁLEZ-CERVERA; LUCENDO, 2016).

Restrições alimentares direcionadas envolvem a eliminação de alimentos com base nos resultados de teste cutâneo e teste de contato atópico. Embora os índices de

resposta observados com essa abordagem sejam menores do que os observados na dieta elementar, restrições dietéticas segmentadas têm-se mostrado eficazes em aproximadamente 70%-80% dos pacientes e pode resultar numa melhor adesão (CARR; WATSON, 2011).

Mais estudos sobre esta abordagem são necessárias, incluindo uma tentativa de avaliar a qualidade de vida do paciente, dadas as amplas restrições alimentares, muitas vezes necessárias, com um grande número de alimentos (CARR; WATSON 2011).

9.8 DILATAÇÃO ESOFÁGICA

A dilatação esofágica é eficaz no alívio da disfagia, porém não trata a inflamação subjacente; portanto, a maioria dos pacientes submetidos a esse procedimento desenvolve sintomas recorrentes dentro de 3 a 8 meses (CARR; WATSON, 2011).

A dilatação esofágica é útil em doentes muito sintomáticos com estreitamento do esôfago secundário a estenoses fixas que causam impacto alimentar (COUTO et al., 2011). No entanto, devido ao risco de dor, hemorragia e perfuração, deve-se, quando possível, tentar como primeira abordagem o tratamento dietético e/ou farmacológico (COUTO et al., 2011).

Esta modalidade terapêutica é indicada na estenose sintomática do esôfago (diâmetro esofágico <10 mm), estreitamento do segmento longo e esôfago de calibre estreito. A dilatação com balão hidrostático ou a dilatação guiada por alça podem ser feitas. O diâmetro esofágico deve ser de 15 mm a 18 mm para aliviar a disfagia (AHMED, 2016).

Independentemente do tipo de abordagem terapêutica escolhida, a reavaliação endoscópica periódica para diagnosticar remissão ou recidiva histológica deverá ser considerada, embora os momentos exatos não estejam ainda definidos (COUTO et al., 2011).

A remissão completa é rara, e o alívio dos sintomas do esôfago, em associação com uma redução significativa de eosinofilia da mucosa, deve ser considerado como boa resposta (D'ALESSANDRO et al., 2015).

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos quadros clínicos de EoE, a frequente ocorrência de recidivas após a suspensão terapêutica e a persistência dos sintomas em crianças na idade adulta, aponta a designação de doença crônica (COUTO et al., 2011).

Independentemente da terapêutica instituída, a reavaliação endoscópica e histológica e o *follow-up* desses doentes são imprescindíveis, não só para avaliar a eficácia das medidas instituídas, como ainda para prevenir possíveis complicações em longo prazo (COUTO et al., 2011).

A correlação da gravidade dos sintomas, com a densidade de eosinofilia esofágica é ainda controversa e atualmente insuficiente para permitir o diagnóstico, quer na apresentação, quer em uma avaliação crítica da eficácia da terapia (LIACOURAS et al., 2011).

Mais estudos são necessários para clarificar aspectos relacionados com a etiopatogênese e com a história natural desta entidade clínica, que permanecem até a data, tanto para esclarecer quanto para otimizar a abordagem terapêutica da doença, que requer a colaboração multidisciplinar, envolvendo os gastroenterologistas, imunoalergologistas e nutricionistas (COUTO et al., 2011).

REFERÊNCIAS

AHMED M. Eosinophilic esophagitis in adults. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, n. 2, v. 7, 2016. p. 207-213.

ALEXANDER ES, MARTIN LJ, COLLINS MH, KOTTYAN LC, SUCHAREW H, MUKKADA VA, SUCCOP PA, ABONIA JP, FOOTE H, EBY MD, GROTJAN TM, GREENLER AJ, DELLON ES, DEMAINE JG, FURUTA GT, GURIAN LE, HARLEY JB, HOPP RJ, KAGALWALLA A, KAUL A, NADEAU KC, NOEL RJ, PUTNAM PE, VON TIEHL KF, ROTHENBERG ME. Twin and Family studies reveal Strong environmental and weaker genetic cues explaining heritability of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*, n. 5, v. 134, 2014. p. 1084.e1-1092.e1.

ATTWOOD SE, SMYRK TC, DEMEESTER TR, JONES JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci*, n. 1, v. 38, jan. 1993. p. 109-16.

BONIS PAL, FURUTA GT. Up To Date. Clinical manifestations and diagnosis of eosinophilic esophagitis. [s.l.]: [s.n.], 2015.

CARR S, WATSON W. Eosinophilic esophagitis. *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology*. Official Journal of the Canadian Society of Allergy and Clinical Immunology. n. 1, v. 7, 2011.

COUTO M, RODRIGUES S, PIEDADE S, GASPAR A, MORAIS-ALMEIDA M, MACEDO G. Esofagite eosinofílica. *Acta Med Port*, n. 4, v. 24, 2011. p. 949-960.

D'ALESSANDRO A, ESPOSITO D, PESCE M, CUOMO R, DE PALMA GD, SARNELLI G. Eosinophilic esophagitis: From pathophysiology to treatment. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*, n. 4, v. 6, 2015. p. 150-158.

DEBROSSE CW, COLLINS MH, BUCKMEIER BK, ALLEN CL, KING EC, ASSA'D AH, ABONIA JP, PUTNAM PE, ROTHENBERG ME, FRANCIOSI JP. Identification, epidemiology, and chronicity of pediatric esophageal eosinophilia, 1982-1999. *J Allergy Clin Immunol*, v. 126, 2010. P 112-119.

DIAS EM, GUEDES RR, ADAMI MR, FERREIRA CT. Esofagite eosinofílica atualização e contribuição da endoscopia. *Bol Cient Pediatr*, n. 1, v. 1, 2012. p. 19-28.

DOBBINS JW, SHEAHAN DG, BEHAR J. Eosinophilic gastroenteritis with esophageal involvement. *Gastroenterology* 1977 Jun;72(6):1312-6.

EPIFANIO M, ELO J, FERREIRA S, SPOLIDORO JV. Esofagite eosinofílica na criança. Artigo de revisão. *Scientia Medica*, n. 4, v. 16, out./dez. 2006.

FEY A, SERAPIÃO M, KOTZE LM. Esofagite eosinofílica: revisão de literatura. *ACM arq. catarin. med*, n. 2, v. 41, 2012.

FURUTA, GT, LIACOURAS CA, COLLINS MH, GUPTA SK, JUSTINICH C, PUTNAM PE, BONIS P, HASSALL E, STRAUMANN A, ROTTHERNBERG ME. First International Gastrointestinal Eosinophil Research Symposium S Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology*, v. 133, 2007. p. 1342-1363.

GONZALEZ-CERVERA J, LUCENDO AJ. Eosinophilic esophagitis: an evidence-based approach to therapy. *J Investig Allergol Clin Immunol*, v. 26, 2016. p. 8-18.

KELLY KJ, LAZENBY AJ, ROWE PC, YARDLEY JH, PERMAN JA, SAMOSN HA. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology*, n. 5, v. 109, nov. 1995. p. 1503-1512.

LIACOURAS CA, FURUTA GT, HIRANO I, ATKINS D, ATTWOOD SE, BONIS PA, BURKS AW, CHEHADE M, COLLINS MH, DELLON ES, DOHIL R, FALK GW, GONSALVES N, GUPTA SK, KATZKA AD, LUCENDO AJ, MARKOWITZ JE, NOEL RJ, ODZE RD, PUTNAM PE, RICHTER JE, ROMERO Y, RUCHELLI E, SAMPSON HA, SCHOEPFER A, SHAHEEN NJ, SICHERER SH, SPECHLER S, SPERGEL JM, STRAUMANN A, WERSHIL BK, ROTHENBERG ME, ACEVES SS. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol*, v. 128, 2011. p. 3-20.

LYNCH KL, DHALLA S, CHEDID V, RAVICH WJ, STEIN EM, MONTGOMERY EA, BOCHNER BS, CLARKE JO. Gender is a determinative factor in the initial clinical presentation of eosinophilic esophagitis. *Dis Esophagus*. 2016;29:174–178

LUCENDO AJ, MOLINA-INFANTE J, ARIAS Á, ARNIM UV, BREDENNORD AJ, BUSSMANN C, BOVE M, DIAS JA, González-Cervera J, Larsson H, Miehke S, PAPADOPOULOU A, RODRIGUES-SANCHEZ J, RAVELLI A, RONKAINEN J, SANTANDER C, SCHOEPFER AM, STORR MA, TERREEHORST I, STRAUMANN A, ATTWOOD SE. Guidelines on eosinophilic esophagitis: Zevidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterology Journal*. 2017;5(3):335-358.

MISHRA A. Mechanism of eosinophilic esophagitis. *Immunol Aller Clin North America*, n. 1, v. 29, 2009. p. 29-40.

MUIR AB, MERVES J, LIACOURAS CA. Role of Endoscopy in Diagnosis and Management of Pediatric Eosinophilic Esophagitis. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*, n. 1, v. 26, 2016. p. 187-200.

PRASAD GA, ALEXANDER JA, SCHLECK CD, ZINSMEISTER AR, SMYRK TC, ELIAS RM, LOCKE GR, TALLEY NJ. Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County, Minnesota. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, v. 7, n. 10, p. 1055-1061, 2009.

SCHOEPFER AM, SIMON D, STRAUMANN A. Eosinophilic oesophagitis: latest intelligence. *Clin Exp Allergy*, n. 41, 2011. p. 630-639.

STRAUMANN A, ACEVES SS, BLANCHARD C, COLLINS MH, FURUTA GT, HIRANO I, SCHOEPFER AM, SIMON D, SIMON HU. Pediatric and adult eosinophilic esophagitis: similarities and differences. *Allergy*, n. 67, 2012. p. 477-490.