



B1

ISSN: 2595-1661

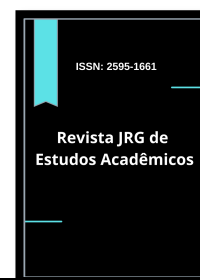
ARTIGO DE REVISÃO

Listas de conteúdos disponíveis em [Portal de Periódicos CAPES](https://portaldeperiodicos.capes.gov.br)

Revista JRG de Estudos Acadêmicos


Página da revista:


<https://revistajrg.com/index.php/jrg>



Da etiopatogênese as estratégias terapêuticas: uma revisão integrativa da literatura sobre a esofagite eosinofílica


From etiopathogenesis to therapeutic strategies: an integrative review of the literature on eosinophilic esophagitis


 DOI: 10.55892/jrg.v7i14.1190

 ARK: 57118/JRG.v7i14.1190

Recebido: 28/03/2024 | Aceito: 03/06/2024 | Publicado *on-line*: 07/06/2024

Hugo Caldas Torres¹


 <https://orcid.org/0009-0009-5617-5524>


 <http://lattes.cnpq.br/2439862347982232>

Afya Faculdade de Ciências Médicas de Jaboatão, PE, Brasil

E-mail: hugoctorres@hotmail.com

Leonardo Lopes Jatobá Tenório¹


 <https://orcid.org/0009-0002-8093-9941>


 <https://lattes.cnpq.br/2769096977451464>

Afya Faculdade de Ciências Médicas de Jaboatão, PE, Brasil

E-mail: leonardo2.1@hotmail.com

Ana Paula Fernandes da Silva²

 <https://orcid.org/0000-0003-3264-2625>

 <http://lattes.cnpq.br/8969810893566749>

Afya Faculdade de Ciências Médicas de Jaboatão, PE, Brasil

E-mail: anap.fernandes@afya.com.br



Resumo

Uma condição recentemente identificada que incorpora este conceito é a Esofagite Eosinofílica (EE). Esta afecção é caracterizada por inflamação de longa duração do esôfago, marcada por um grande número de eosinófilos na mucosa proximal e distal. Isto pode ou não ser acompanhado de refluxo gastroesofágico. Desta forma, a seguinte pesquisa tem por objetivo compreender e sintetizar informações desde os aspectos etiológicos até as estratégias terapêuticas, proporcionando uma visão holística e atualizada dessa condição médica. Trata-se de uma revisão integrativa, que resultou em 12 artigos para análise desta revisão. Os resultados apontam que, indivíduos com predisposição genética podem apresentar infiltração da mucosa esofágica com componentes granulocíticos, especificamente eosinófilos e basófilos, como resultado do consumo de certos alimentos como leite e trigo. Um dos benefícios das dietas como opção terapêutica é que elas eliminam a necessidade de depender de medicamentos crônicos para controlar a doença. Os IBPs são uma escolha eficaz para o tratamento farmacológico da EE, quer sejam utilizados isoladamente ou em combinação com outras terapias. Consequentemente, é crucial enfatizar a importância da realização de mais pesquisas, incluindo ensaios clínicos randomizados, para determinar as estratégias de tratamento mais eficazes que

¹ Graduando em Medicina pela Afya Faculdade de Ciências Médicas de Jaboatão, PE.

² Doutora em Biologia Aplicada à Saúde – Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Docente da Afya Faculdade de Ciências Médicas de Jaboatão, PE.

podem, em última análise, melhorar os sintomas e o bem-estar nutricional dos pacientes.

Palavras-Chave: Esofagite Eosinofílica. Esôfago. Eosinófilos. Tratamento.

Abstract

A recently identified condition that incorporates this concept is Eosinophilic Esophagitis (EE). This condition is characterized by long-lasting inflammation of the esophagus, marked by a large number of eosinophils in the proximal and distal mucosa. This may or may not be accompanied by gastroesophageal reflux. Therefore, the following research aims to understand and synthesize information from etiological aspects to therapeutic strategies, providing a holistic and updated view of this medical condition. This is an integrative review, 12 articles remained for analysis in this review. The results indicate that individuals with a genetic predisposition may present infiltration of the esophageal mucosa with granulocytic components, specifically eosinophils and basophils, as a result of the consumption of certain foods such as milk and wheat. One of the benefits of diets as a therapeutic option is that they eliminate the need to rely on chronic medications to control the disease. PPIs are an effective choice for the pharmacological treatment of EE, whether used alone or in combination with other therapies. Consequently, it is crucial to emphasize the importance of conducting more research, including randomized clinical trials, to determine the most effective treatment strategies that can ultimately improve patients' symptoms and nutritional well-being.

Keywords: Eosinophilic Esophagitis. Esophagus. Eosinophils. Treatment.

1. Introdução

O esôfago possui mecanismos de defesa intrínsecos e coordena a migração de células inflamatórias, como eosinófilos e linfócitos, para o epitélio escamoso. Uma condição recentemente identificada que incorpora este conceito é a Esofagite Eosinofílica (EE) (Dellon; Hirano, 2018). Esta afecção é caracterizada por inflamação de longa duração do esôfago, marcada por um grande número de eosinófilos na mucosa proximal e distal. Isto pode ou não ser acompanhado de refluxo gastroesofágico (Carr; Chan; Watson, 2018).

Embora os eosinófilos também estejam presentes na esofagite péptica e na alergia à proteína do leite de vaca, a EE é diferenciada por uma infiltração significativa de eosinófilos na mucosa esofágica, com mais de 20 eosinófilos/cga, sem envolvimento em outras partes do trato digestivo (Straumann; Katzka, 2018). Os últimos anos têm mostrado um aumento na ocorrência de EE, o que pode ser atribuído à maior precisão das técnicas de diagnóstico para certas condições clínicas que foram anteriormente classificadas erroneamente como Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) (Franciosi *et al.*, 2023).

Apesar do evidente aumento na incidência, a causa exata da EE permanece incerta embora se suponha que o refluxo gastroesofágico (RGE) grave seja a raiz do problema, não há evidências conclusivas para apoiar esta afirmação (Martins *et al.*, 2022). Além disso, vários estudos relataram testes normais de pHmetria em pacientes com EE (Uchida *et al.*, 2023; Visaggi *et al.*, 2023). Embora o RGE esteja ligado a danos no tecido esofágico, a inflamação do EE afeta a mucosa, a submucosa e, potencialmente, a camada muscular, conforme apresentado na pesquisa de Dellon (2014).

De acordo com alguns pesquisadores, o surgimento da EE parece resultar de uma mistura de reações imunológicas e alérgicas (Papadopoulou *et al.*, 2014; Franciosi *et al.*, 2023). A fonte do antígeno que incita a inflamação parece variar entre os pacientes, sendo os alérgenos alimentares e aéreo alérgenos os desencadeantes mais prevalentes (Cianferoni; Spergel, 2016). A EE tende a afetar desproporcionalmente os homens, com a maioria deles apresentando sintomas de hipersensibilidade a alérgenos ambientais ou dietéticos. Embora seja mais frequentemente diagnosticado na infância, a ocorrência de diagnóstico de EE entre adultos está aumentando. As manifestações clínicas da EE podem se apresentar de diversas maneiras (Gonsalves; Aceves, 2020).

Nas crianças, os sintomas mais frequentemente observados são semelhantes aos da DRGE, incluindo regurgitação, dor epigástrica, vômitos e dor torácica, que muitas vezes não respondem bem ao tratamento tradicional com bloqueadores ácidos e procinéticos. À medida que os pacientes chegam à adolescência, a disfagia torna-se mais aparente. Em pacientes adultos, além da disfagia, outros distúrbios alimentares, como a impactação alimentar, são frequentemente apresentados devido à estenose causada pelo processo inflamatório na parede esofágica (Lehman; Lam, 2019).

Endoscopia com biópsia são os métodos de escolha no diagnóstico da EE. Os achados endoscópicos podem ser normais ou evidenciar alterações, as quais incluem delgados anéis transversais (traquealização do esôfago), granulidade, pontilhado exsudativo esbranquiçado, ondulações transversais, pseudomembranas e retrações anulares (Collins, 2014).

Sendo assim, a EE é uma desordem que apresenta um número crescente de novos casos nos últimos 10 anos (Veiga *et al.*, 2017). É imperativo que as observações endoscópicas sejam acompanhadas de confirmação histológica para distingui-la da DRGE. Apesar da elevada taxa de recorrência, a abordagem terapêutica pode gerir eficazmente as manifestações clínicas e prevenir complicações, incluindo o desenvolvimento de estenoses (O'shea *Et al.*, 2018).

Diante desse contexto, o desconhecimento da EE tem um impacto negativo na saúde dos pacientes, podendo ser interpretada como um distúrbio psiquiátrico, o que reflete no estado físico, psicológico e comportamental. Desta forma, é fundamental estudar essa doença para maior abrangência clínica, diagnóstica e terapêutica. Portanto, a seguinte pesquisa tem por objetivo realizar uma revisão integrativa abrangente da literatura científica disponível sobre a esofagite eosinofílica, buscando compreender e sintetizar informações desde os aspectos etiológicos até as estratégias terapêuticas, proporcionando uma visão holística e atualizada dessa condição médica.

2. Metodologia

O presente artigo tratou-se de uma revisão integrativa da literatura, que obedeceu às seguintes etapas: a) identificação do tema e formulação da questão da pesquisa; b) estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão; c) coleta dos dados que serão extraídos dos estudos; d) análise crítica dos estudos selecionados; e) interpretação dos resultados; f) apresentação da síntese estabelecida e revisão dos conteúdos (Mendes; Silveira; Galvão, 2008). Obedecendo à primeira etapa, elaborou-se a seguinte questão norteadora: Quais as principais evidências científicas sobre a esofagite eosinofílica?

Foram realizadas buscas nas bases eletrônicas de dados: *Scientific Electronic Library Online (SciELO)*, *National Library of Medicine* and *The National Institutes of*

Health (PubMed) e Literatura Latino-Americana e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (LILACS). Serão empregados os Descritores em Ciências da Saúde (DEcS), utilizando os operadores booleanos “*And*” e “*Or*”, formando, assim, a estratégia de busca a partir dos descritores: “*Esofagite Eosinofílica*”, “*Eosinophilic Esophagitis*”, “*Esôfago*”, “*Esophagus*”, “*Eosinófilos*”, “*Eosinophils*”, “*Tratamento*”, “*Treatment*”.

Os artigos foram selecionados quanto aos critérios de exclusão e inclusão e procedimentos de validade com a finalidade de definir os mais relevantes, válidos e confiáveis. Foi realizada a avaliação da qualidade do artigo (Fator de Impacto, Qualis da revista, *Cite Score*, *Scimago Journal Ranking* (SJR) e informações do site da própria revista), a leitura do resumo, das palavras-chave e do título das publicações, o que permitiu que fossem organizados os estudos pré-selecionados e identificação dos estudos selecionados.

Foram definidos como critérios de inclusão para a seleção dos artigos: artigos publicados em inglês; artigos de ensaios clínicos e revisões sistemáticas que abordassem a temática referente à revisão integrativa, publicados e indexados no período dos últimos dez anos. Foram descartados desta pesquisa os artigos em forma de apostilas, cartas e editoriais, artigos de revisão integrativa, dissertações e teses.

Após a elegibilidade dos artigos científicos, foi realizada a identificação das bases de dados: remoção de duplicatas; leitura dos títulos; leitura dos resumos e excluídos aqueles que não atenderam aos critérios de inclusão após a leitura na íntegra. Em seguida, os artigos selecionados foram realizada a leitura na íntegra e extraído os principais pontos de análise do artigo, entre eles planilhamento do título, origem, objetivo, principais resultados e conclusão.

As principais informações de cada artigo foram recolhidas e adicionadas a uma base de dados utilizando o software *Mendeley™ Desktop* 1.13.3[®] 2010, a fim de realizar análises e discussões.

3. Resultados

A pesquisa resultou em 88 artigos na SciELO, 815 na PubMed e 124 artigos na base de dado LILACS. Obedecendo os critérios de inclusão e exclusão, poucos responderam à questão norteadora, sendo considerados 2 na SciELO, 7 na PubMed e 3 artigos na LILACS. Desta forma, restaram 12 artigos para análise desta revisão (**Figura 1**)

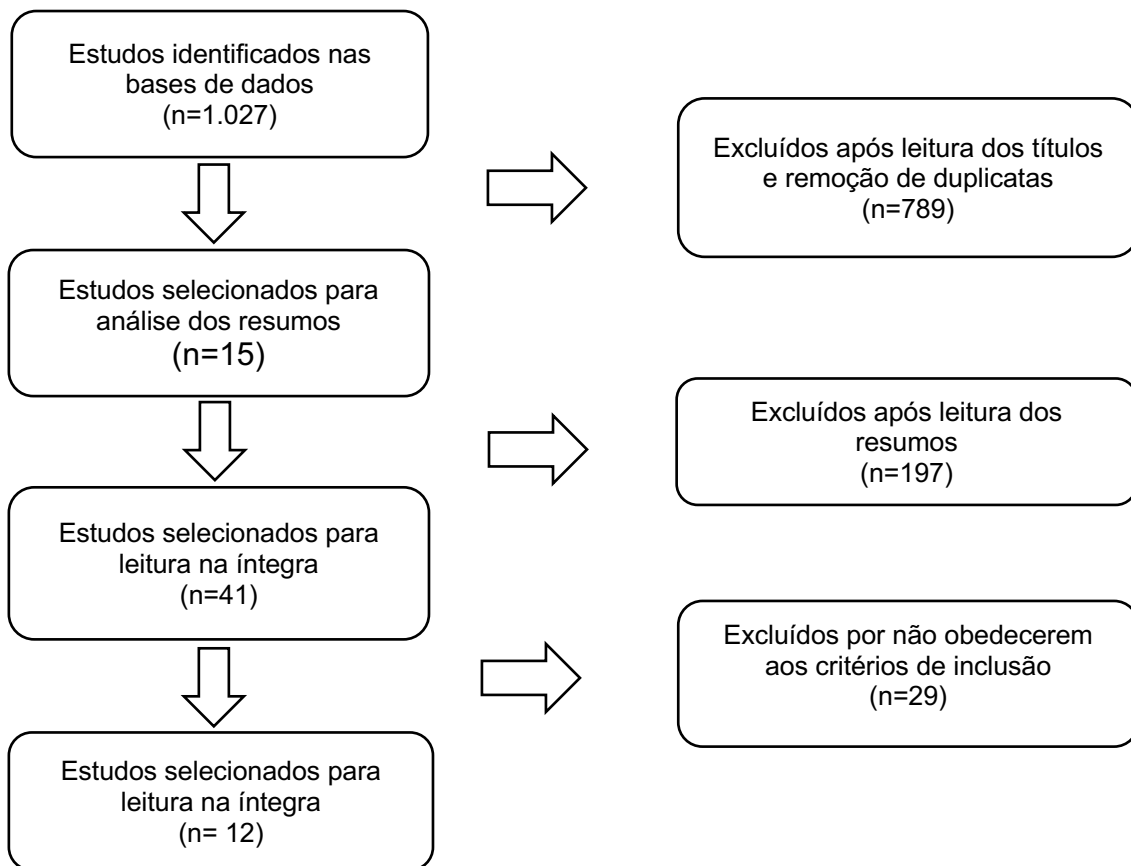


Figura 1. Fluxograma da seleção de artigos identificados através das bases de dados.
Fonte: Autores (2024).

O **Quadro 1** apresenta uma síntese dos estudos selecionados com os nomes dos autores e ano da publicação, país de origem do estudo, título e objetivos.

Quadro 1. Caracterização e descrição artigos quanto aos autores, ano, origem, título e objetivos propostos.

AUTORES (ANO)	ORIGEM	TÍTULO	OBJETIVOS
Abe <i>et al.</i> , (2017).	Japão	Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis in clinical practice.	Revisar o diagnóstico e tratamento atuais da EEO na prática clínica.
D'alessandro <i>et al.</i> , (2015).	EUA	Eosinophilic esophagitis: from pathophysiology to treatment.	Descrever evidências sobre a fisiopatologia da EEO e ilustra a segurança e eficácia dos tratamentos médicos e endoscópicos mais recentes.
Dellon <i>et al.</i> , (2014).	EUA	Prevalence of eosinophilic esophagitis in the United States	Estimar a prevalência de EEO nos Estados Unidos.
Egan e Furuta (2018).	EUA	Eosinophilic gastrointestinal diseases beyond eosinophilic esophagitis.	Discutir a literatura atual sobre Doenças gastrointestinais eosinofílicas (DGEs) para promover uma abordagem prática ao diagnóstico e tratamento.
Gómez-Aldana (2019).	Colômbia	Eosinophilic esophagitis: Current concepts in diagnosis and treatment.	Revisar os aspectos mais importantes da fisiopatologia da esofagite eosinofílica, além de

			evidências para os diversos tratamentos.
Hann <i>et al.</i> , (2023).	Coreia do Sul	Global Incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis, 1976–2022: a systematic review and meta-analysis.	Descrever tendências globais, regionais e nacionais na incidência e prevalência de EEO de 1976 a 2022 e analisar suas associações com fatores geográficos, demográficos e sociais por meio de uma revisão sistemática.
Hirano e Aceves (2014).	EUA	Clinical implications and pathogenesis of esophageal remodeling in eosinophilic esophagitis.	Identificar as implicações clínicas e patogênese da remodelação esofágica na esofagite eosinofílica.
Ishihar, Kinoshita e Schoepfer (2016).	Alemanha	Eosinophilic esophagitis, eosinophilic gastroenteritis, and eosinophilic colitis: common mechanisms and differences between East and West.	Destacar semelhanças e diferenças entre os pacientes afetados ao comparar o mundo ocidental com o oriental.
Kinoshita <i>et al.</i> , (2015).	Japão	Systematic review: eosinophilic esophagitis in Asian countries.	Investigar a prevalência e as características clínicas de pacientes asiáticos com esofagite eosinofílica.
Lucendo <i>et al.</i> , (2017).	Espanha	Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults.	Destacar a atualização das diretrizes atuais quanto aos aspectos conceituais, epidemiológicos, diagnóstico e tratamento da EEO.
Rothenberg (2015).	EUA	Molecular, genetic, and cellular bases for treating eosinophilic esophagitis.	Esclarecer as bases moleculares, genéticas e celulares para o tratamento da esofagite eosinofílica.
Shaheen <i>et al.</i> , (2018).	EUA	Natural history of eosinophilic esophagitis: a systematic review of epidemiology and disease course.	Revisar sistematicamente a epidemiologia e a história natural da esofagite eosinofílica.

Fonte: Autores (2024).

O **Quadro 2** apresenta uma síntese dos principais resultados e as respectivas conclusões dos estudos analisados nesta revisão.

Quadro 2. Descrição dos principais resultados e conclusão dos artigos elencados.

AUTORES (ANO)	PRINCIPAIS RESULTADOS	CONCLUSÃO
Abe <i>et al.</i> , (2017).	A prevalência de EEO tem aumentado nos últimos vários décadas, especialmente nos países ocidentais. EoE deve ser diferenciada da eosinofilia esofágica secundária (EE) na doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e eosinofílica gastroenterite, envolvendo todo o trato gastrointestinal. EoE é uma condição incomum na Ásia em comparação com os países ocidentais. Com o crescente interesse e consciência desta condição durante a última década, relata desta doença	Neste artigo de revisão descrevemos brevemente a epidemiologia, patogênese, manifestações clínicas, definição diagnóstica, exames de sangue e alérgicos, exames endoscópicos e histológicos achados, terapia dietética e farmacológica com IBP, bem como esteróides tópicos e terapia de dilatação usada na EEO.

	estão surgindo cada vez mais nos países asiáticos incluindo o Japão. EoE típico não responde ao próton terapia com inibidor de bomba (IBP) de acordo com a corrente Diretrizes diagnósticas ocidentais.	
D'alessandro <i>et al.</i> , (2015).	Tradicionalmente considerada uma doença pediátrica, o número de pacientes adultos com EEO está aumentando continuamente, com uma incidência relativamente maior nos países ocidentais. Disfagia e impação alimentar representam os principais sintomas reclamados pelos pacientes, mas sintomas semelhantes aos do refluxo gastroesofágico também podem estar presentes. As biópsias esofágicas são obrigatórias para o diagnóstico de EEO, embora as manifestações clínicas e a responsividade dos inibidores da bomba de prótons devam ser levadas em consideração.	As dietas de eliminação são consideradas a terapia de primeira linha em crianças, mas esta abordagem parece menos eficaz em pacientes adultos, que muitas vezes necessitam de esteróides; apesar dos tratamentos médicos, a EEO é complicada em alguns casos por estenose e estenose esofágica, que requerem tratamentos endoscópicos adicionais.
Dellon <i>et al.</i> , (2014).	Dos 35.575.388 indivíduos nesta base de dados, 16.405 tinham pelo menos 1 código para EEO. A média de idade foi de 33,5 anos, 65% eram do sexo masculino, 55,8% tinham disfagia e 52,8% tinham código diagnóstico para pelo menos uma condição alérgica. Entre 11.569.217 indivíduos com cobertura contínua de seguro entre meados de 2009 e meados de 2011, 6.513 tinham pelo menos 1 código para EoE. Quando padronizada para a população dos EUA, a prevalência estimada de EEO no período foi de 56,7/100.000 pessoas, traduzindo-se em aproximadamente 152.152 casos nos EUA. A prevalência atingiu o pico em homens de 35 a 39 anos de idade, com uma taxa de 114,6/100.000 pessoas.	Apesar de sua descrição relativamente recente, a EEO é frequentemente diagnosticada nos Estados Unidos, com prevalência estimada de 56,7/100.000 pessoas. Esta estimativa depende da precisão da Classificação Internacional de Doenças, código da 9ª revisão, mas pode ser uma subestimativa, porque o conhecimento do código e o reconhecimento da EEO estão aumentando.
Egan e Furuta (2018).	Dos 485 artigos encontrados na busca, a maioria relatos de casos, 71 foram selecionados para revisão. A história natural das DGEs baseia-se principalmente em séries de casos e em pequenos números de pacientes, dificultando as decisões terapêuticas. O tratamento permanece limitado à restrição dietética que não é eficaz em muitos pacientes e aos corticosteróides tópicos ou sistêmicos cujo uso a longo prazo deve ser evitado, se possível.	Com o aparente aumento de todos os tipos de DGEs, estão surgindo descrições fenotípicas que provavelmente promoverão uma melhor compreensão da patogênese e identificação de novos alvos terapêuticos.
Gómez-Aldana (2019).	Embora achados endoscópicos como sulcos, traquealização da mucosa esofágica e exsudatos esbranquiçados possam sugerir sua presença, esse diagnóstico deve ser confirmado	Os dois primeiros componentes, que envolvem o uso de inibidores da bomba de prótons, corticosteróides, imunossuppressores e dietas empíricas ou eliminação alimentar guiada com

	<p>histologicamente com base na presença de mais de 15 eosinófilos por campo de grande aumento e na exclusão de outras causas de eosinofilia (infecções parasitárias), síndrome hipereosinofílica, doença inflamatória intestinal, entre outras) para as quais o tratamento poderia ser iniciado. Atualmente, os 3 “D” (“Drogas, Dieta e Dilatação”) são considerados os componentes fundamentais do tratamento.</p>	<p>base em testes de alergia, são mais úteis nas fases iniciais, enquanto a dilatação endoscópica é reservada para estenoses esofágicas.</p>
Hann <i>et al.</i> , (2023).	<p>Quarenta estudos preencheram os critérios de elegibilidade, incluindo mais de 288 milhões de participantes e 147.668 pacientes com EEO de 15 países nos cinco continentes. A incidência e prevalência globais agrupadas de EEO foram de 5,31 casos por 100.000 habitantes-ano (IC de 95%, 3,98–6,63; número de estudos, 27; população da amostra, 42.191.506) e 40,04 casos por 100.000 habitantes-ano (IC de 95%, 31,10). –48,98; número de estudos, 20; população amostral, 30.467.177), respectivamente. A incidência conjunta de EEO foi maior em países de alta renda (vs países de renda baixa ou média), homens e América do Norte (vs Europa e Ásia). A prevalência global de EEO seguiu um padrão semelhante. A prevalência agrupada de EEO aumentou gradualmente de 1976 a 2022 (1976–2001; 8,18; IC 95%, 3,67–12,69 vs 2017–2022; 74,42; IC 95%, 39,66–109,19 casos por 100.000 habitantes-ano).</p>	<p>A incidência e prevalência da EEO aumentaram substancialmente e variam amplamente em todo o mundo. Mais pesquisas são necessárias para avaliar a incidência e prevalência da EEO na Ásia, América do Sul e África.</p>
Hirano e Aceves (2014).	<p>As terapias de EEO estão evoluindo rapidamente à medida que os mecanismos subjacentes à doença se tornam melhor compreendido. A maioria dos medicamentos está nos estágios iniciais de desenvolvimento e nenhum está atualmente aprovado pelas autoridades reguladoras para uso em pacientes fora dos ensaios clínicos. A dietoterapia de eliminação demonstrou eficácia semelhante às terapias médicas em termos de resolução da inflamação eosinofílica da mucosa. Os pontos finais primários usados para julgar a eficácia das terapias são sintomas e eosinofílica esofágica. infiltração e até o momento não foram capazes de explicar os efeitos no esôfago remodelação.</p>	<p>Concluindo, as alterações de remodelamento são responsáveis pelos principais sintomas clínicos e complicações da EEO. Estudos em andamento estão investigando os mecanismos por trás a inflamação crônica que impulsiona o processo de remodelação. Uma variedade de existentes e novos biomarcadores e testes fornecem informações importantes sobre a atividade de remodelação em pacientes com EEO. Os ensaios clínicos precisam levar em conta a presença e reversibilidade de remodelação esofágica para elucidar completamente os potenciais benefícios e limitações das intervenções terapêuticas.</p>
Ishihar, Kinoshita e Schoepfer (2016).	<p>A incidência e prevalência da EEO estão aumentando em países do mundo ocidental e oriental. Existem dados epidemiológicos muito limitados sobre</p>	<p>Devem ser empreendidos mais esforços para ajudar a esclarecer os mecanismos patogênicos subjacentes e para</p>

	<p>EGE e EdC. As características dos pacientes com distúrbios gastrointestinais eosinofílicos em relação à distribuição por sexo, idade ao diagnóstico e comorbidades associadas são semelhantes quando comparamos os países orientais com os ocidentais. Modalidades semelhantes são aplicadas para diagnosticar EoE, EGE e EdC ao comparar países orientais com países ocidentais.</p>	<p>estabelecer protocolos diagnósticos e terapêuticos baseados em evidências.</p>
<p>Kinoshita <i>et al.</i>, (2015).</p>	<p>Os valores médios ponderados pelo tamanho da amostra foram determinados para todos os dados de prevalência agrupados e características clínicas. A média de idade dos pacientes adultos com esofagite eosinofílica foi de aproximadamente 50 anos e 73% desses pacientes eram do sexo masculino. Apresentavam frequentemente doenças alérgicas, incluindo asma brônquica, rinite alérgica, alergia alimentar e dermatite atópica. A asma brônquica foi a doença alérgica comórbida mais frequente, ocorrendo em 24% dos pacientes com esofagite eosinofílica. A disfagia foi o principal sintoma relatado; 44% dos pacientes queixaram-se de disfagia. Embora os exames laboratoriais de sangue não sejam suficientemente sensíveis para um diagnóstico preciso de esofagite eosinofílica, os exames endoscópicos revelaram achados anormais típicos desta doença, incluindo sulcos longitudinais e anéis concêntricos, em 82% dos casos. Um terço dos casos respondeu à administração de inibidores da bomba de prótons.</p>	<p>As características da esofagite eosinofílica em pacientes asiáticos foram semelhantes às relatadas em pacientes ocidentais, indicando que esta doença apresenta uma patogênese semelhante entre pacientes ocidentais e asiáticos.</p>
<p>Lucendo <i>et al.</i>, (2017).</p>	<p>As diretrizes incluem conceito atualizado de EEO, informações avaliadas sobre epidemiologia da doença, fatores de risco, condições associadas e história natural da EEO em crianças e adultos. São fornecidas condições e critérios de diagnóstico, o rendimento dos procedimentos de diagnóstico e monitoramento de doenças, além de declarações e recomendações baseadas em evidências sobre a utilidade das diversas opções de tratamento para pacientes com EoE. As recomendações sobre como escolher e implementar o tratamento e o manejo a longo prazo são fornecidas com base na opinião de especialistas e nas melhores práticas clínicas.</p>	<p>Recomendações baseadas em evidências para diagnóstico de EEO, modalidades de tratamento e acompanhamento dos pacientes são propostas na diretriz.</p>

<p>Rothenberg (2015).</p>	<p>A patogênese da doença envolve a ativação de vias inflamatórias epiteliais (produção de eotaxina-3 [codificada por CCL26]), função de barreira prejudicada (mediada pela perda de desmogleína-1), aumento da produção e/ou atividade do fator transformador de crescimento-β e indução de inflamação alérgica por eosinófilos e mastócitos. A suscetibilidade tem sido associada a variantes em 5q22 (TSLP) e 2p23 (CAPN14), indicando papéis para sensibilização alérgica e vias de protease específicas do esôfago.</p>	<p>Propomos que a EEO é uma doença única caracterizada por hipersensibilidade alimentar; forte hereditariedade influenciada por exposições precoces e variantes de risco genético específicas do esôfago; e inflamação alérgica e que a doença é remitida pela interrupção das respostas inflamatórias e mediadas por citocinas T-helper tipo 2 e através da terapia de eliminação dietética.</p>
<p>Shaheen <i>et al.</i>, (2018).</p>	<p>A incidência e a prevalência da esofagite eosinofílica variaram amplamente na América do Norte e na Europa e aumentaram ao longo do tempo. A incidência aumentou 131 vezes na Holanda (1996–2010), 20 vezes na Dinamarca (1997–2006) e 5,1 vezes em Calgary, Canadá (2004–2008). Os sintomas mais comumente relatados foram êmese e dor abdominal em crianças, e disfagia e impactação alimentar em adultos. A idade ao diagnóstico foi de 5,9 a 12,0 anos em crianças e aproximadamente 30 anos em adultos. O tempo entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 1,2 a 3,5 anos em crianças e de 3,0 a 8,0 anos em adultos. O atraso no diagnóstico foi associado a um risco aumentado de características endoscópicas de fibroestenose. Os sintomas da esofagite eosinofílica diferiram significativamente por idade e raça.</p>	<p>Concluindo, há uma incidência e prevalência crescentes de esofagite eosinofílica. O atraso considerável entre o início dos sintomas e o diagnóstico sugere que os médicos não reconhecem prontamente a doença, que pode ter ramificações clínicas importantes.</p>

Fonte: Autores (2024).

4. Discussão

A EE é uma condição inflamatória crônica que afeta o esôfago, que se manifesta clinicamente por meio de sintomas relacionados à disfunção esofágica, como azia, regurgitação, disfagia e até dor abdominal. Durante a endoscopia, os achados característicos incluem a presença de placas esbranquiçadas, sulcos lineares e anéis concêntricos. Histologicamente, distingue-se pela infiltração de eosinófilos no epitélio esofágico. Os pacientes apresentam um número elevado de eosinófilos na camada epitelial, que pode ser observado em todas as regiões do esôfago (Hann *et al.*, 2023).

Além disso, pode haver a presença de pequenos abscessos conhecidos como micro abscessos eosinofílicos, juntamente com a deposição de proteínas glandulares eosinofílicas fora das células. Os mecanismos exatos subjacentes ao desenvolvimento da EE ainda não foram totalmente compreendidos (D'alessandro *et al.*, 2015). A pesquisa indica que indivíduos com predisposição genética podem apresentar infiltração da mucosa esofágica com componentes granulocíticos, especificamente eosinófilos e basófilos, como resultado do consumo de certos alimentos como leite e trigo. Esta infiltração contribui para uma cascata inflamatória que acaba por levar à lesão endotelial e danos à mucosa esofágica (Shaheen *et al.*, 2018).

Com o tempo, essas lesões inflamatórias contribuem para a fibrose do tecido esofágico, exacerbando os sintomas nos indivíduos afetados (Kinoshita *et al.*, 2015). Um estudo conduzido por Gómez-Aldana (2019), descobriu que a prevalência de EE foi notavelmente maior entre pacientes com disfagia. Dos 153 indivíduos com disfagia incluídos na análise, 16 (10%) foram diagnosticados com EE. Por outro lado, entre os 232 pacientes sem disfagia, apenas 9 (3,9%) apresentaram EE. Em estudo realizado por Abe *et al.*, (2017), foram examinados 151 casos de EE. Entre os pacientes, 73% apresentaram disfagia, 42% relataram azia, 30% tiveram impactação alimentar e 8% queixaram-se de dor retroesternal. Os achados deste estudo revelaram que a disfagia foi o sintoma mais comum, afetando 59% dos pacientes, seguida por sintomas típicos da DRGE, como azia e regurgitação ácida, relatados por 45% dos pacientes. Além disso, 27% dos pacientes apresentaram impactação alimentar, enquanto dor retroesternal foi relatada por 24% dos pacientes.

Um conjunto abrangente de biomarcadores foi identificado para monitorar a EE, que inclui eosinofilia periférica, níveis séricos elevados de eotóxina-3 (CCL26) e neurotoxina derivada de eosinófilos (Dellon *et al.*, 2014). Descobriu-se que esses biomarcadores se correlacionam com o aumento da densidade de eosinófilos no esôfago. Além disso, os mastócitos e seus fatores e produtos ativadores têm demonstrado potencial como biomarcadores para EE (Hann *et al.*, 2023). D'alessandro *et al.*, (2015), forneceram evidências claras de sua presença em pacientes com EE, com frequência de aproximadamente 60% em pacientes pediátricos e 5 a 50% em adultos. A presença desses biomarcadores varia dependendo da idade do paciente e da extensão da inflamação esofágica na mucosa esofágica.

A grande dificuldade no diagnóstico da EE é a diferenciação com infiltração eosinofílica secundária à DRGE (Kinoshita *et al.*, 2015). Os critérios atuais estabelecem que todo paciente com infiltração eosinofílica (≥ 15 eosinófilos na mucosa esofágica eos/cga) deve ser submetido a um tratamento com Inibidores da Bomba de Prótons (IBPs) e depois ser submetido a um exame endoscópico repetido, incluindo a remoção de fragmentos esofágicos, para determinar se a infiltração eosinofílica regride. Somente quando não há regressão da infiltração eosinofílica é estabelecido o diagnóstico formal de EE (Hirano; Aceves, 2014).

Para confirmar ou descartar a presença de EE, um teste prolongado de monitoramento do pH esofágico pode ser realizado (Ishihar; Kinoshita; Schoepfer, 2016). Num estudo realizado por Lucendo *et al.*, (2017), a contagem de eosinófilos por campo de grande aumento foi registrada como 36,8. Egan e Furuta (2018), observaram micro abscessos eosinofílicos em 24% dos pacientes e desgranulação eosinofílica em 36% dos pacientes. Rothenberg (2015), encontrou micro abscessos eosinofílicos em 17% dos pacientes e degranulação eosinofílica em 83% dos pacientes.

Segundo pesquisa realizada por Gómez-Aldana (2019), todos os pacientes apresentavam indicações endoscópicas da doença. Essas indicações incluíram sulcos lineares em 72% dos pacientes (n=21), placas/exsudatos brancos em 55% dos pacientes (n=16), formações anelares em 41% dos pacientes (n=12) e hérnia de hiato em apenas 3 pacientes. % de pacientes (n=1). Em um estudo retrospectivo envolvendo 117 pacientes com diagnóstico de EE, os achados endoscópicos primários foram exsudatos brancos (25,6%), sulcos lineares (25,6%), formações anelares (18,8%) e estenose (16,2%). Aproximadamente 24,8% dos pacientes foram classificados como tendo mucosa esofágica “normal”.

Um dos benefícios das dietas como opção terapêutica é que elas eliminam a necessidade de depender de medicamentos crônicos para controlar a doença. O objetivo principal das dietas não é impor restrições a longo prazo, mas sim identificar potenciais desencadeadores que possam agravar a doença (D'alessandro *et al.*, 2015). Isto permite a manutenção da dietoterapia por um período prolongado, o que é crucial para o tratamento eficaz da EE. Além disso, o envolvimento de uma equipe multidisciplinar no tratamento do paciente é de extrema importância. Esta equipe inclui nutricionistas que podem adaptar dietas individualizadas, bem como profissionais de gastroenterologia e alergologia que fornecem avaliação e suporte contínuo (Hirano; Aceves, 2014).

Os IBPs são uma escolha eficaz para o tratamento farmacológico da EE, quer sejam utilizados isoladamente ou em combinação com outras terapias. Eles são considerados uma opção de tratamento de primeira linha. A eficácia desses medicamentos varia de 30% a 70% (Egan; Furuta, 2018). Numa série de casos prospectivos não controlados, Lucendo *et al.*, (2017), descobriram que os pacientes que inicialmente responderam bem a altas doses de IBPs foram capazes de manter respostas positivas mesmo com uma dose mais baixa em fases posteriores do tratamento. O objetivo principal deste medicamento é reduzir a inflamação da mucosa esofágica, inibir a atividade dos linfócitos Th2 e bloquear a expressão da eotaxina-3, principal substância responsável pela quimiotaxia dos eosinófilos para o epitélio esofágico.

Geralmente, os IBPs priorizados são o Omeprazol e Esomeprazol, ambos administrados na dosagem de 20 mg, duas vezes ao dia. Em pacientes pediátricos, recomenda-se uma dose recomendada de 1-2 mg/kg de omeprazol ou um IBP equivalente. A duração do uso da medicação normalmente varia de oito a doze semanas. Seguindo esse prazo, recomenda-se a realização de avaliação histológica com endoscopia digestiva alta (EDA). Assim que o paciente atingir a remissão clínica, histológica e endoscópica, uma dosagem mais baixa do medicamento pode ser prescrita, o que controlará eficazmente os sintomas do paciente (Ishihar; Kinoshita; Schoepfer, 2016).

Para pacientes clinicamente estáveis e assintomáticos, recomenda-se a realização de verificações regulares de EDA a cada seis a 12 meses. Deve-se observar que se a medicação for temporariamente descontinuada, o paciente poderá atingir remissão histológica e clínica (Shaheen *et al.*, 2018). Além disso, nos casos em que os pacientes apresentam recaídas durante o uso de IBPs, eles têm a opção de aumentar a dosagem do medicamento. Em um estudo realizado em 2023, constatou-se que metade dos pacientes adultos com suspeita de EE apresentaram respostas positivas ao tratamento com IBPs. Curiosamente, houve semelhanças nas características clínicas, endoscópicas e histológicas entre aqueles que responderam ao tratamento e aqueles que não responderam. Surpreendentemente, este estudo revelou que 20% dos pacientes não apresentaram qualquer melhora com os IBPs, mesmo que tivessem resultados anormais de monitoramento do pH indicando DRGE. Por outro lado, 33% dos pacientes com pHmetria normal apresentaram respostas positivas aos IBPs (Hann *et al.*, 2023).

Em 2019, Gómez-Aldana conduziu um estudo prospectivo envolvendo 56 crianças e adolescentes com suspeita de EE. O objetivo deles era avaliar a eficácia da terapia sistemática com IBPs nesses pacientes. Surpreendentemente, quase 70% das crianças apresentaram respostas clínicas e histológicas positivas ao tratamento com IBPs. Do total de participantes, 47% experimentaram alívio completo dos sintomas. Curiosamente, nem as características clínicas, endoscópicas, nem

histológicas, nem os resultados da monitorização do pH foram capazes de prever a resposta à terapia com IBPs. Este estudo inovador foi o primeiro deste tipo em crianças e revelou que os pacientes pediátricos têm uma taxa comparável de obtenção de remissão clínica e histológica com a terapia com IBPs, com até 50% apresentando resultados positivos.

Durante um estudo de 12 meses, 14 crianças foram monitoradas de perto com doses mais baixas de IBPs, resultando em uma resposta clínica e histológica sustentada em 11 delas, totalizando uma taxa de sucesso de 78,6%. Além disso, dados preliminares recentes dos mesmos investigadores revelaram que a maioria das crianças com EE responsiva aos IBP (70,1%) manteve a remissão histológica e clínica quando tratada com uma dose de manutenção mais baixa durante um ano, garantindo ao mesmo tempo a segurança. Descobriu-se que uma resposta histológica completa após um ensaio com IBPs de oito semanas aumenta a probabilidade de resposta histológica contínua (Gómez-Aldana, 2019).

Os corticosteróides tópicos (CrT) deglutidos desempenham um papel vital na redução dos eosinófilos esofágicos, na regulação de citocinas pró-inflamatórias, no aumento da integridade da barreira esofágica e na minimização da remodelação de órgãos (Shaheen *et al.*, 2018). Metanálises conduzidas por Kinoshita *et al.*, (2015), demonstraram que a fluticasona e a budesonida na forma tópica de corticosteroide esofágico produziram resultados superiores em comparação aos placebos. Atualmente, recomenda-se administrar formas orais de pasta viscosa de budesonida em uma dose diária de 2 mg para adultos e 1 mg para crianças menores de 10 anos de idade, juntamente com fluticasona em pó ingerida em uma dose diária variando de 880 a 1760 mcg, dividida ao longo do dia (Shaheen *et al.*, 2018).

As taxas de remissão para a escolha inicial e a alternativa são de 71% e 64%, respectivamente. Além disso, é fundamental educar o paciente sobre a importância de abster-se de consumir qualquer alimento ou bebida por no mínimo 30 minutos após a administração do medicamento (Ishihar; Kinoshita; Schoepfer, 2016). Pesquisa realizada por Lucendo *et al.*, (2017), indica que dentro de um período de quatro a doze semanas, o CrT tem o potencial de diminuir efetivamente os eosinófilos/CGA para níveis abaixo de 15, ao mesmo tempo que oferece remissão clínica.

Em seu estudo, Egan e Furuta (2018), observaram que aproximadamente dois terços dos pacientes que receberam placebo em ensaios controlados experimentaram remissão histológica. Além disso, deve-se notar que os corticosteróides tópicos apresentam o risco potencial de causar candidíase oral e/ou esofágica, bem como insuficiência adrenal como efeitos adversos. Além disso, é evidente que mais pesquisas e ensaios clínicos são necessários para determinar a escolha ideal entre os corticosteróides tópicos, bem como estabelecer a dosagem adequada e garantir a segurança de cada medicamento (Egan; Furuta, 2018).

5. Considerações Finais

A EE é uma condição médica crônica relacionada a inflamações no esôfago, com um aumento significativo na sua incidência nas últimas décadas. Embora normalmente identificada em crianças ou indivíduos mais velhos, o diagnóstico da doença pode ser difícil devido à sua semelhança com o refluxo gastroesofágico e outras doenças. Pesquisas em andamento estão esclarecendo a fisiopatologia da EE e investigando opções de tratamento inovadoras, como a aplicação de corticosteróides tópicos.

A detecção precoce e o tratamento adequado são fundamentais para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e prevenir a progressão da doença. Os estudos

revisados forneceram informações importantes sobre as abordagens terapêuticas disponíveis para o manejo da EE. É notório que o curso de ação mais favorável envolve uma combinação de intervenções não farmacológicas e terapia medicamentosa, uma vez que esta abordagem alivia gradualmente os sintomas dos pacientes. A pesquisa indica que uma combinação da dieta de eliminação com IPBs ou corticosteróides tópicos tem grande potencial no tratamento eficaz da maioria dos pacientes.

No entanto, a EE é uma doença relativamente nova e que se apresenta em constante progressão nas últimas duas décadas, principalmente entre adultos. Consequentemente, é crucial enfatizar a importância da realização de mais pesquisas, incluindo ensaios clínicos randomizados, para determinar as estratégias de tratamento mais eficazes que podem, em última análise, melhorar os sintomas e o bem-estar nutricional dos pacientes. Além disso, é vital avaliar cada paciente individualmente e priorizar abordagens terapêuticas acessíveis e controláveis, com o objetivo final de reduzir o sofrimento e melhorar a qualidade de vida geral.

Referências

ABE, Y. *et al.* Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis in clinical practice. **Clinical journal of gastroenterology**, v. 10, p. 87-102, 2017.

CARR, S; CHAN, E.S; WATSON, W. Eosinophilic esophagitis. **Allergy, Asthma & Clinical Immunology**, v. 14, n. 2, p. 1-11, 2018.

CIANFERONI, A; SPERGEL, J. Eosinophilic esophagitis: a comprehensive review. **Clinical reviews in allergy & immunology**, v. 50, p. 159-174, 2016.

COLLINS, M.H. Histopathologic features of eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastrointestinal diseases. **Gastroenterology Clinics**, v. 43, n. 2, p. 257-268, 2014.

D'ALESSANDRO, A. *et al.* Eosinophilic esophagitis: from pathophysiology to treatment. **World journal of gastrointestinal pathophysiology**, v. 6, n. 4, p. 150, 2015.

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

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; HIRANO, I. Epidemiology and natural history of eosinophilic esophagitis. **Gastroenterology**, v. 154, n. 2, p. 319-332. e3, 2018.

EGAN, M; FURUTA, G.T. Eosinophilic gastrointestinal diseases beyond eosinophilic esophagitis. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 121, n. 2, p. 162-167, 2018.

FRANCIOSI, J.P. *et al.* Medical treatment of eosinophilic esophagitis. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2023, n. 7, 2023.

GÓMEZ-ALDANA, A. *et al.* Eosinophilic esophagitis: Current concepts in diagnosis and treatment. **World Journal of Gastroenterology**, v. 25, n. 32, p. 4598, 2019.

GONSALVES, N.P; ACEVES, S.S. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 145, n. 1, p. 1-7, 2020.

HAHN, J.W. *et al.* Global Incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis, 1976–2022: a systematic review and meta-analysis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, 2023.

HIRANO, I; ACEVES, S.S. Clinical implications and pathogenesis of esophageal remodeling in eosinophilic esophagitis. **Gastroenterology Clinics**, v. 43, n. 2, p. 297-316, 2014.

ISHIHARA, S; KINOSHITA, Y; SCHOEPFER, A. Eosinophilic esophagitis, eosinophilic gastroenteritis, and eosinophilic colitis: common mechanisms and differences between East and West. **Inflammatory intestinal diseases**, v. 1, n. 2, p. 63-69, 2016.

KINOSHITA, Y. *et al.* Systematic review: eosinophilic esophagitis in Asian countries. **World Journal of Gastroenterology: WJG**, v. 21, n. 27, p. 8433, 2015.

LEHMAN, H.K; LAM, W. Eosinophilic esophagitis. **Pediatric Clinics**, v. 66, n. 5, p. 955-965, 2019.

LUCENDO, A.J. *et al.* Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. **United European gastroenterology journal**, v. 5, n. 3, p. 335-358, 2017.

MARTINS, P.P. *et al.* Epidemiologia e tratamento da Esofagite Eosinofílica: uma revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 3, p. e9689-e9689, 2022.

O'SHEA, K.M. *et al.* Pathophysiology of eosinophilic esophagitis. **Gastroenterology**, v. 154, n. 2, p. 333-345, 2018.

PAPADOPOULOU, A. *et al.* Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. **Journal of pediatric gastroenterology and nutrition**, v. 58, n. 1, p. 107-118, 2014.

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

SHAHEEN, N. J. *et al.* Natural history of eosinophilic esophagitis: a systematic review of epidemiology and disease course. **Diseases of the Esophagus**, v. 31, n. 8, p. doy015, 2018.

STRAUMANN, A; KATZKA, D.A. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. **Gastroenterology**, v. 154, n. 2, p. 346-359, 2018.

UCHIDA, A.M. *et al.* Recent advances in the treatment of eosinophilic esophagitis. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, 2023.

VEIGA, F.M. *et al.* Esofagite eosinofílica: um conceito em evolução?. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, v. 1, n. 4, p. 363-372, 2017.

VISAGGI, P. *et al.* Treatment trends for eosinophilic esophagitis and the other eosinophilic gastrointestinal diseases: systematic review of clinical trials. **Digestive and Liver Disease**, v. 55, n. 2, p. 208-222, 2023.