

ESOFAGITE EOSINOFÍLICA: EVOLUÇÃO CLÍNICA E PRINCIPAIS MÉTODOS DE TRATAMENTO EM PACIENTES PEDIÁTRICOS

RESUMO

INTRODUÇÃO: A Esofagite Eosinofílica (EoE) é uma doença inflamatória das porções proximais e distais do esôfago de caráter crônico. Além da dificuldade em seu diagnóstico, há também o desafio do tratamento, que pode incluir restrições alimentares, inibidores de secreção ácida e corticoide deglutido. Há incerteza ainda, em relação à definição na escolha de um seguimento e, conseqüentemente, em relação à evolução natural da doença, que deve ser tratada com cautela e de preferência com abordagens de longo prazo já que essas escolhas se relacionam com uma possível remissão da doença e com a qualidade de vida do paciente pediátrico. O tratamento a longo prazo reverte as alterações esofágicas e previne a recorrência e as complicações da doença. Em pacientes que não possuem boa adesão ou resposta terapêutica, a EoE pode levar a disfunções esofágicas crônicas e irreversíveis.

OBJETIVOS: Avaliar as características clínicas e epidemiológicas, resposta ao tratamento e a evolução dos pacientes que tiveram diagnóstico de EoE na infância em acompanhamento em um serviço terciário.

MÉTODOS: Estudo de coorte retrospectiva com análise de dados de pacientes com idades entre 0 e 18 anos acompanhados com diagnóstico de EoE nos Ambulatórios de Gastroenterologia Pediátrica de um hospital terciário. Foram avaliados dados clínicos e epidemiológicos dos pacientes, tratamentos, adesão ao tratamento, assim como sua evolução.

RESULTADOS: Foram avaliados 29 pacientes diagnosticados com Esofagite Eosinofílica, acompanhados de 20/03/2001 até 09/02/2021, sendo 23/30 (76,6%) pacientes do sexo masculino e 7/30 (24,4%) pacientes do sexo feminino. A média da idade ao diagnóstico foi de 7 anos e 2 meses, mediana de 5 anos e 2 meses (DP: 4,9 anos). Já a idade ao início dos sintomas teve média de 6 anos e 11 meses, mediana de 5 anos e 3 meses (DP: 4,2 anos). As características clínicas mais frequentes foram: dor abdominal, náuseas e o antecedente de doença do refluxo gastroesofágico. O tempo de seguimento ambulatorial foi em média de 5 anos e 11 meses, mediana de 5 anos e 4 meses (DP: 3,9 anos) tendo sido realizadas uma média de 5,56 e uma mediana de 5

endoscopias por paciente durante o acompanhamento, 19/29 apresentaram concomitância de outras alergias, 24/29 fizeram dieta de exclusão, 4 tiveram o diagnóstico de eosinofilia responsiva ao inibidor de bomba de próton (IBP). Todos fizeram uso de IBP, 18/29 usou a associação: Dieta de exclusão / IBP /Corticoide deglutido; 16 apresentaram resolução ou controle da doença com o tratamento, 4 mantiveram os sintomas mesmo com os tratamentos. A evolução não esteve relacionada com as características clínicas e epidemiológicas avaliadas.

CONCLUSÃO: Houve uma predominância do sexo masculino, mediana de idade de 5 anos, forte associação com doenças atópicas e cerca de 5 endoscopias/paciente durante o seguimento. O tratamento mais frequente foi a associação de dieta de exclusão, IBP e corticoide deglutido. A maioria teve boa evolução com os tratamentos propostos.

Palavras-chave: esofagite eosinofílica; doença inflamatória; tratamento; terapias; diagnóstico; evolução.

INTRODUÇÃO

A Esofagite Eosinofílica (EoE) é uma doença gastrointestinal inflamatória, imunologicamente mediada, de caráter crônico e caracterizada pela eosinofilia esofágica com sintomas de dismotilidade, sem comprometimento de outros segmentos gastrointestinais. Além disso, a EoE tem sido mais diagnosticada em adultos do que em crianças¹ e, nestas, a doença incide principalmente em idade escolar com faixa etária por volta de 10 anos de idade². A literatura mundial revela um aumento no diagnóstico da EoE nos últimos anos³.

Suas manifestações clínicas variam de acordo com a faixa etária do paciente: em lactentes e pré-escolares, os principais sintomas são náuseas e vômitos, dor abdominal, baixo ganho ponderal e recusa alimentar⁴; já em escolares, adolescentes e adultos, os sintomas vão desde vômitos e disfagia até impactação alimentar⁵. Caso não seja tratada, o quadro pode evoluir para um remodelamento esofágico e, por meio da ativação da cascata fibrótica pelas citocinas TGF-beta 1 produzidas pelos eosinófilos em excesso e mastócitos^{6,7}.

O diagnóstico da Esofagite Eosínofílica (EoE) é clínico-laboratorial, através de avaliação sintomática criteriosa associada à endoscopia digestiva alta (EDA) com biópsias. A visualização macroscópica do esôfago pode revelar a presença de edema, exsudatos em manchas ou placas, anéis fixos (“traquealização”), presença de linhas verticais, exsudato e estenose (pelos critérios de EREFS – *Endoscopic Reference Score*) e permite classificar o paciente em perfil inflamatório ou fibroestenótico^{8,9,10}. A histologia é avaliada por meio de biópsias (4-6 fragmentos) das porções proximais e distais do esôfago demonstrando um acúmulo eosinofílico de um número maior ou igual a 15 eosinófilos por campo grande de aumento (CGA), sem eosinofilia em outros segmentos do trato gastrointestinal. As demais características encontradas na histologia do paciente são avaliadas pelo sistema de escore EoEHSS (EoE-specific histologic scoring system) e mensuradas em graus e estágios da doença¹⁰.

As opções de tratamento da EoE são basicamente divididas em 3 grupos: medicamentoso, dietético e endoscópico; sendo que a primeira escolha terapêutica deve ser a medicamentosa e consiste na utilização de inibidores de bomba de prótons (IBP) durante 8 a 12 semanas – *Gutierrez-Junquera et al.* demonstraram em um estudo prospectivo resposta de 70% dos pacientes crianças e adolescentes portadores de EoE com tratamento por IBP¹¹. Após o tratamento, é realizada uma nova EDA: se o número de eosinófilos por CGA for menor que 15, mantém-se IBP e reduz sua dose gradativamente; caso o número de eosinófilos por CGA permaneça o mesmo ou aumente, muda-se o tratamento para corticoesteroides ou dieta de exclusão¹².

A terapêutica dietética mais aceita e factível consiste na eliminação dos seis principais alérgenos alimentares (leite de vaca, ovo, soja, trigo, amendoim e frutos do mar)¹³. Dietas elementares a base de aminoácidos também podem ser utilizadas, porém a baixa palatabilidade e o alto custo desse tipo terapêutico culminam em uma menor adesão por parte das crianças¹⁴. O tratamento medicamentoso com corticoesteroides tópicos deglutidos (Budesonida e Fluticasona) é uma opção mais segura e eficaz em comparação aos corticoides sistêmicos, devendo ser administrados diariamente e divididos em duas tomadas¹⁵. Já em casos mais graves de estenose esofágica, o tratamento endoscópico com dilatações seriadas (por velas ou balões) ainda é mantido como opção segura e eficaz nos pacientes com EoE¹⁶.

De acordo com um estudo publicado em 2018, a EoE pode ser dividida em diversos endotipos, sendo eles: EoE responsiva a IBP's, atópica, fibroestenótica, com fenótipo específico de gênero e relacionado a doenças do tecido conjuntivo¹³. Sendo assim, por conta dessa variedade, opções de tratamentos específicos pautados em tais endotipos deveriam ser levados em conta em detrimento do protocolo de tratamento universal já proposto, para que respostas mais satisfatórias sejam obtidas com base em outros aspectos da doença característicos de um determinado endotipo¹⁷.

Em pacientes pediátricos, por ser uma doença crônica recidivante, a EoE deve ser tratada com cautela e reavaliações periódicas. O tratamento a longo prazo reverte as alterações esofágicas e previne a recorrência e as complicações da doença¹⁸. Em pacientes que não possuem um acompanhamento longitudinal correto ou boa adesão terapêutica, a patologia pode levar ao desenvolvimento de estenoses fibróticas esofágicas decorrentes da inflamação crônica e da alta deposição de colágeno¹⁹.

O prognóstico dos pacientes portadores da EoE ainda é incerto, uma vez que se trata de uma entidade recentemente descrita, de evolução crônica e com poucos ensaios clínicos prospectivos de longa duração. Portanto, a literatura ainda não definiu um modelo de seguimento a longo prazo e pouco ainda se conhece sobre a evolução natural da EoE²⁰.

JUSTIFICATIVA

Sendo a EoE uma doença crônica, avaliar os pacientes após o seu período de tratamento é extremamente necessário para entender a adesão, o sucesso ou falha de tratamento, assim como a evolução da doença, um dado sobre o qual ainda não há estudos em crianças. Dito isso, é notório que a evolução natural da EoE é um dado pouco explorado nos estudos brasileiros e mundiais e, diante desse cenário, traçar um panorama mais detalhado de tal patologia torna-se extremamente útil.

OBJETIVOS

Objeto geral: avaliar os pacientes pediátricos com EoE acompanhadas no Ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica de um hospital terciário.

Objetivos específicos: descrever os achados clínicos e epidemiológicos no momento do diagnóstico e durante os tratamentos realizados; analisar os tratamentos escolhidos para cada caso; verificar a adesão aos tratamentos e avaliar a evolução clínica, endoscópica e histológica dos pacientes em tratamento.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo, baseado na análise dos dados registrados nos prontuários dos pacientes com idade entre 0 e 18 anos, de 03/2001 até 02/2021, acompanhados por pelo menos 1 (um) ano no ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica de um hospital terciário com diagnóstico de EoE. Os prontuários serão avaliados juntos a uma ficha específica de coleta de dados contendo aspectos clínicos, laboratoriais, endoscópicos, histológicos e tratamentos.

Foram considerados critérios de inclusão do estudo:

- Idade entre 0 e 18 anos;
- Ter diagnóstico de EoE confirmado com, pelo menos, uma EDA com biópsias (número de eosinófilos maior ou igual a 15 CGA);
- Ter realizado tratamento farmacológico ou dieta de restrição de pelo menos um grupo de alimento;
- Ter preenchido corretamente a ficha de coleta de dados;
- Ter mais de 1 ano de tratamento na data da coleta de dados.

Foi considerado critério de exclusão do estudo:

- Diagnóstico de EoE fora da faixa etária pediátrica (0 a 18 anos);
- Preenchimento incorreto da ficha de coleta de dados;
- Perda de seguimento clínico ou óbitos incluídos no estudo inicialmente;
- Não ter realizado tratamento farmacológico ou dieta de restrição de pelo menos um grupo de alimento;
- Ter menos de 1 ano de tratamento na data da coleta de dados.

De acordo com os desfechos, aos pacientes foram classificados em:

- 1- Abandono de tratamento.

- 2- Melhora dos sintomas, mas ainda mantem o quadro endoscópico/ histológico.
- 3- Resolvida ou controlada com o tratamento.
- 4- Mantida apesar do tratamento.

A dieta de exclusão pode incluir apenas o leite ou uma combinação de alimentos: leite, ovo, soja, trigo, amendoim/nozes, peixe/^{marisco}²⁹⁻³⁰.

Para avaliação da evolução endoscópica foi utilizado o escore de referência endoscópico- EREFS – *Endoscopic Reference Score*.

No critério histológico foram avaliadas as biopsias do esôfago: número de eosinófilos maior ou igual a 15 eosinófilos por campo grande de aumento (CGA), as demais características encontradas foram avaliadas pelo sistema de escore histológico - EoEHSS (*EoE-specific histologic scoring system*) e mensuradas em graus e estágios da doença.

Análise estatística: A partir dos dados coletados, foi realizada uma análise descritiva das variáveis categóricas e traçado um perfil epidemiológico destes pacientes que foram comparados com os dados da literatura.

Para a avaliação das variáveis clínicas e laboratoriais e os desfechos, foram utilizados o teste de Kruskal-Wallis e o teste exato de Fisher. O nível de significância foi estabelecido em 5% para este estudo.

ASPECTOS ÉTICOS

Número do parecer do Comitê de Ética e Pesquisa: 4.094.907

RESULTADOS

Foram avaliados 29 pacientes diagnosticados com Esofagite Eosinofílica, acompanhados de 20/03/2001 até 09/02/2021, sendo 23/30 (76,6%) pacientes do sexo masculino e 7/30 (24,4%) pacientes do sexo feminino. A média da idade ao diagnóstico foi de 7 anos e 2 meses, mediana de 5 anos e 2 meses (DP: 4,9 anos). Já a idade ao início dos sintomas teve média de 6 anos e 11 meses, mediana de 5 anos e 3 meses (DP: 4,2 anos). O tempo de seguimento ambulatorial foi em média de 5 anos e 11 meses, mediana de 5 anos e 4 meses (DP: 3,9 anos) tendo sido realizadas uma média de 5,56 e

uma mediana de 5 endoscopias por paciente durante o acompanhamento. A tabela 1 apresenta os dados clínicos e sintomas referidos pelos pacientes.

Tabela 1: Características clínicas dos pacientes no momento do diagnóstico de Esofagite eosinofílica.

Sinais e sintomas	Número de pacientes (n=29)	Porcentagem (%)
Dor abdominal/dor retroesternal/pirose	19	65,50%
Náuseas/vômitos	14	48,30%
Regurgitação	5	17,20%
Disfagia	11	37,90%
Recusa/Seletividade alimentar	4	13,80%
*DRGE	13	46,40%
Impactação alimentar	8	27,60%
Outros	11	37,90%

*DRGE= diagnóstico prévio de doença do refluxo gastresofágico

Dos 29 pacientes, 19 apresentaram concomitantemente outras alergias, sendo que a grande maioria apresentou mais de uma, as quais estão listadas na tabela a seguir.

Tabela 2: frequência de atopia (asma, dermatite atópica, conjuntivite alérgica e rinite alérgica) nos pacientes acompanhados por Esofagite Eosinofílica.

Atopia	Número de pacientes (n=29)	Porcentagem (%)
Asma	13	43,33%
Dermatite atópica	9	30,00%
Rinite alérgica	17	56,70%
Conjuntivite alérgica	4	13,3%

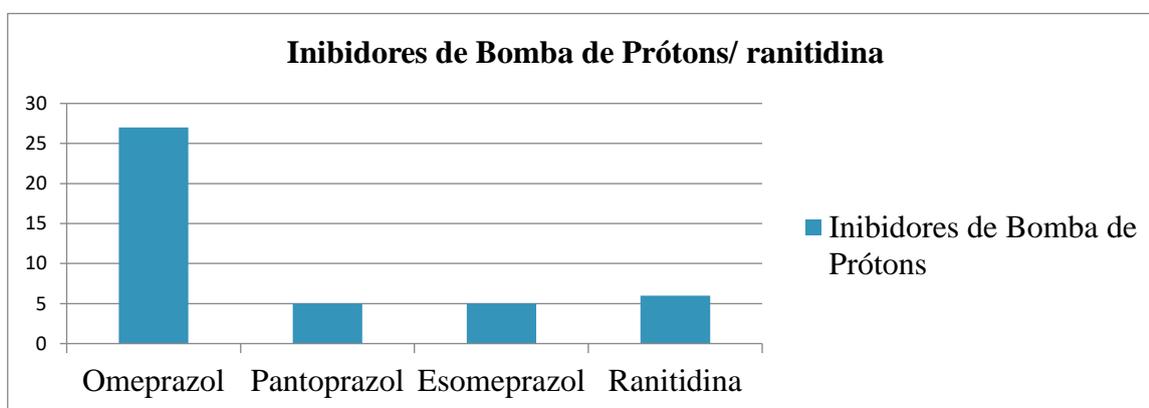
Os dados referentes à dieta de exclusão estão na tabela 3. Em todos os que fizeram a dieta de exclusão o leite foi excluído.

Tabela 3: frequência dos tratamentos da esofagite eosinofílica com as dietas de exclusão: 3 a 6 alimentos, somente leite e derivados, somente leite e derivados e ovo e, pacientes que não fizeram nenhum tipo de dieta.

Dieta de exclusão	Número de pacientes (n=29)	Porcentagem (%)
3 a 6 alimentos	10	34,50 %
Leite /ovo	2	6,90%
Leite	12	41,40%
Não fez dieta	5	17,20%

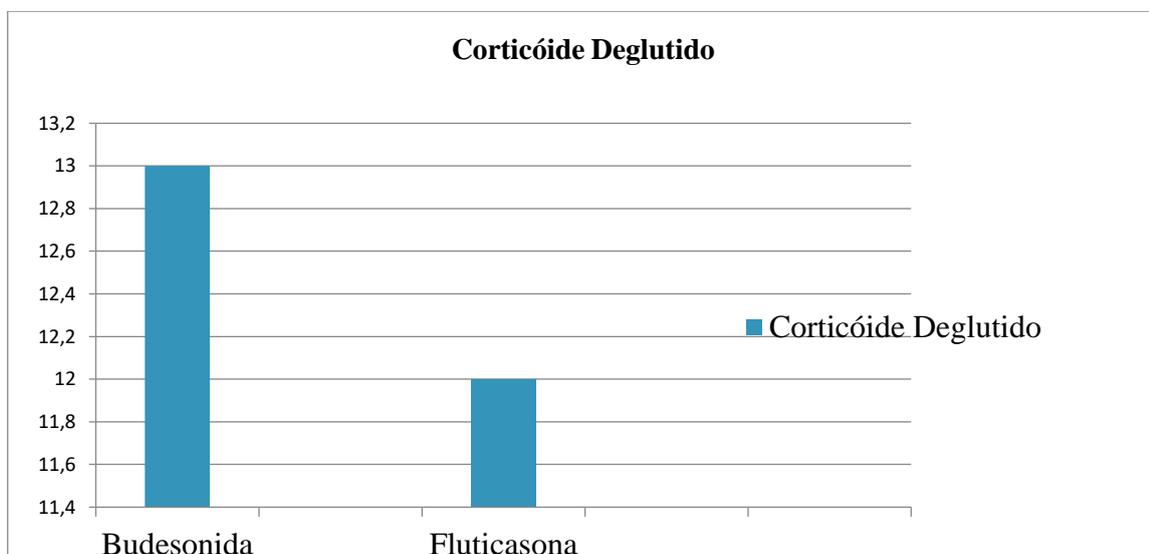
O gráfico 1 apresenta sobre a frequência do uso de antiácidos durante o tratamento da EoE nos 29 pacientes avaliados.

Gráfico 1: frequência do uso de cada IBP individualmente.



Já o gráfico 2 mostra sobre a frequência do uso de corticoide deglutido durante o tratamento da EoE nos 29 pacientes avaliados.

Gráfico 2: frequência do uso de cada corticoide tópico individualmente.



Sobre a associação entre dieta de exclusão e medicamentos, temos os dados da tabela 4.

Tabela 4: Frequência de pacientes que utilizaram medicamentos associados a dieta de exclusão.

Associação de dieta de exclusão e medicamentos	Número de pacientes (n=29)	Porcentagem (%)
Dieta de exclusão + IBP	7	23.3%
Dieta de exclusão + IBP + Corticoide deglutido	18	60,00%
Dieta de exclusão + Corticoide deglutido	1	3.3%
Não fizeram dieta de exclusão + IBP ou Corticoide deglutido	4	13.3%

Não tivemos casos de pacientes que necessitaram de tratamento por meio de dilatação endoscópica por estenose esofágica. Em relação a evolução da doença 6 perderam seguimento, 4 foram classificados como eosinofilia responsiva ao IBP. Os demais foram classificados conforme a resposta ao tratamento e apresentadas na tabela 5, não houve diferença estatística com as variáveis avaliadas e a resposta ao tratamento.

Tabela 5: Resposta ao tratamento e a associação com variáveis clínicas.

Variável	Melhora dos sintomas, mas ainda mantém o quadro endoscópico/histológico (N=6)	Resolvida ou Mantida com o mesmo tratamento (N=16)	ou Mantida com P- tratamento (N=4)	Valor
Sexo				
Feminino	1 (16.7%)	3 (18.8%)	2 (50.0%)	0.4263
Masculino	5 (83.3%)	13 (81.3%)	2 (50.0%)	
Dor abdominal				
Não	4 (66.7%)	5 (31.3%)	0 (0.0%)	0.1885
Sim	2 (33.3%)	11 (68.8%)	4 (100.0%)	
Náuseas				
Não	3 (50.0%)	9 (56.3%)	2 (50.0%)	0.9403
Sim	3 (50.0%)	7 (43.8%)	2 (50.0%)	
Regurgitação				
Não	6 (100.0%)	14 (87.5%)	2 (50.0%)	0.1506
Sim	0 (0.0%)	2 (12.5%)	2 (50.0%)	
Disfagia				
Não	3 (50.0%)	12 (75.0%)	2 (50.0%)	0.3880

Sim	3 (50.0%)	4 (25.0%)	2 (50.0%)	
Recusa alimentar				
Não	5 (83.3%)	13 (81.3%)	4 (100.0%)	1.0000
Sim	1 (16.7%)	3 (18.8%)	0 (0.0%)	
Diagnóstico RGE prévio				
Não	4 (66.7%)	9 (60.0%)	2 (50.0%)	0.3186
Sim	2 (33.3%)	6 (40.0%)	2 (50.0%)	
Impactação alimentar				
Não	4 (66.7%)	12 (75.0%)	3 (75.0%)	1.0000
Sim	2 (33.3%)	4 (25.0%)	1 (25.0%)	
Outras alergias				
Não	3 (50.0%)	5 (31.3%)	2 (50.0%)	0.5295
Sim	3 (50.0%)	11 (68.8%)	2 (50.0%)	
Dieta				
3 a 6 alimentos	1 (16.7%)	7 (43.8%)	2 (50.0%)	0.5807
Leite e derivados/ovo	2 (33.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
Leite e derivados	2 (33.3%)	6 (37.5%)	1 (25.0%)	
Não fez dieta	1 (16.7%)	3 (18.8%)	1 (25.0%)	
Idade ao diagnóstico				
	4.97 ± 3.89	6.93 ± 4.69	8.03 ± 2.97	0.2824
Idade na primeira consulta				
	2.87 ± 3.95	6.27 ± 3.88	6.55 ± 4.62	0.1848
Idade ao início dos sintomas				
	3.92 ± 3.99	6.77 ± 4.44	7.63 ± 2.86	0.1068
Tempo de seguimento				
	7.65 ± 3.64	5.55 ± 3.99	4.99 ± 3.29	0.4416
Idade na primeira endoscopia				
	5.25 ± 3.74	7.01 ± 4.09	7.25 ± 2.49	0.2270
Número de				
	6.67 ± 3.98	5.19 ± 2.97	7.50 ± 6.45	0.7791

DISCUSSÃO

A esofagite eosinofílica (EoE) é uma alergia alimentar caracterizada por infiltração eosinofílica do esôfago. No presente estudo houve um intervalo de cerca de 1 ano entre o início dos sintomas e o diagnóstico, porém, como o diagnóstico ainda não é muito conhecido, ainda não há estudos que corroboram tal informação. Os sintomas mais frequentes foram dor abdominal, náuseas/vômitos, RGE/RGE prévio e disfagia. *Moawad et al* relatam que a incidência de EoE nos pacientes pediátricos aumentou significativamente em várias localidades, sendo que em algumas, esse aumento chegou a ser 6 vezes maior em um período de 8 anos, sendo os sintomas mais comuns em pacientes disfagia e impactação alimentar³⁻²¹. Nosso estudo também demonstrou dor abdominal, náuseas e vômitos como sendo os principais achados nos pacientes com EoE.

O diagnóstico de EoE é clínico-patológico, ou seja, se baseia em um quadro clínico de disfunções esofágicas aliadas a alterações da mucosa esofágica (anéis esofágicos, estrias longitudinais, perda do padrão vascular submucoso, edema, exsudato, estenose esofágica) e, histologicamente, a presença de inflamação predominantemente eosinofílica, a qual é definida por um número ≥ 15 eos/CGA (eosinófilos por campo grande de aumento) na área mais afetada pela doença⁸. Encontramos uma média e mediana de 5 endoscopias por pacientes em aproximadamente 6 anos. Não encontramos dados sobre número médio de endoscopias na literatura. Porém, a realização reiterada de endoscopias e conseqüentemente à anestesia em crianças são uma constante preocupação e há algumas alternativas em estudo para a substituição da endoscopia no controle do tratamento, como a citoesponja para verificar a atividade histológica da doença²⁵, o teste de fio esofágico, método minimamente invasivo que consegue detectar atividade da doença²⁶ e a escovação esofágica às cegas a qual consegue monitorar a inflamação esofágica provocada pela EoE²⁷, que são métodos promissores em estudo para substituir a endoscopia no seguimento da resposta terapêutica na esofagite eosinofílica²⁸.

Em relação a presença concomitante de atopia nos pacientes com EoE, os resultados mostraram grande correlação entre atopias e EoE, dado que foi mostrado na meta-análise de *Gonzalez-Cervera et al*²², cujos pacientes pediátricos e adultos com EoE apresentam maior frequência de doença atópica comparados a população controle.

Em relação a dieta de exclusão, a grande maioria dos pacientes do estudo foi submetida à exclusão de leite de vaca, alguns deles também foram submetidos às dietas de exclusão de 2 ou mais entre os seis alimentos. *Nirmala Gonsalves et al*²³, apontam

como vantagens da dieta sua capacidade de atingir a raiz do problema (alergia alimentar) e consegue exercer tal papel em boa parte dos casos. Em um estudo pediátrico com eliminação do leite de vaca da dieta induziu remissão histológica em mais de 50% das crianças com EoE e levou a uma melhora significativa nos achados endoscópicos e sintomas³¹.

Dentre as alternativas farmacológicas, os corticosteroides tópicos como Budesonida e Fluticasona são os mais usados. Em relação ao uso de IBP, mesmo que sua resposta seja menor do que as mostradas em estudos com corticoides tópicos, sua segurança e facilidade na administração fazem deles uma boa opção de tratamento de escolha.²⁴

Observamos 4 pacientes que tiveram boa resposta aos IBP's, que já foi denominada de esofagite eosinofílica responsiva ao inibidor da bomba de prótons, porém foi considerado um termo inadequado, uma vez que pacientes com eosinofilia esofágica e sintomas esofágicos que remitem com terapia com IBP têm características fenotípicas, moleculares e terapêuticas indistinguíveis de pacientes semelhantes que não respondem aos IBP. Esses pacientes com responsividade aos IBP's devem ser considerados dentro do espectro de EoE.

Observamos que, dos 16 pacientes que tiveram como desfecho a resolução ou o controle da EoE. Além disso, a baixa frequência de pacientes com sintomas como regurgitação, disfagia e impactação alimentar nesse grupo também foi evidente. Também pelo fato de não haver necessidade de dilatação esofágica, esses dados parecem divergir do apresentado na literatura²⁻⁴ e podem corresponder a uma característica da população avaliada no presente estudo. Quatro pacientes não apresentaram resposta ao tratamento e 6 pacientes tiveram melhora da condição com o tratamento instituído, mas que, mesmo com essa melhora, não apresentaram melhoras significativas nos resultados das endoscopias. Esses achados podem corresponder ao fenótipo da doença, falta de adesão ou falha de tratamento, porém continuam em acompanhamento, sem apresentar necessidade de dilatação ou outras complicações. O pequeno número da amostra pode ter contribuído para que não houvesse associação estatisticamente significativa das características clínicas e a resposta ao tratamento.

CONCLUSÃO

Como descrito na literatura, nossa população houve uma predominância do sexo masculino, com uma mediana de idade de 5 anos, e uma forte associação com doenças atópicas e os sintomas mais característicos dessa condição mostrando a dor abdominal,

náuseas e o antecedente pessoal de RGE como os achados clínicos mais prevalentes. O método de tratamento que mostrou melhor efetividade, além do uso de corticoesteróides deglutidos, foi com a associação de dieta de exclusão e IBP, corroborando a ideia de que os IBP podem ser considerados agentes terapêuticos de primeira escolha para tal patologia.⁸

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arias A, Perez-Martinez I, Tenias JM, et al. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 43(1):3-15.
2. Furuta GT, Straumann A. Review article: the pathogenesis and management of eosinophilic esophagitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24(2):173-182.
3. Moawad FJ. Eosinophilic esophagitis: incidence and prevalence. *Gastrointest Endosc*
4. Cianferoni, A., & Spergel, J. (2015). Eosinophilic Esophagitis: A Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology.* 2015; 50(2), 159–174.
5. Menard-Katcher C, Benitez AJ, Pan Z, et al. Influence of Age and Eosinophilic Esophagitis on Esophageal Distensibility in a Pediatric Cohort. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112(9):1466-1473.
6. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113(1):11-28.
7. Simon D, Marti H, Heer P, et al. Eosinophilic esophagitis is frequently associated with IgE-mediated allergic airway diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115:1090-1092.
8. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J.* 2017; 5(3):335-358.
9. Davis, B. P., & Rothenberg, M. E. Mechanisms of Disease of Eosinophilic Esophagitis. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease.* 2016; 11(1), 365–393.
10. Hirano I, Moy N, Heckman MG, et al. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut.* 2013; 62(4):489- 495.
11. Gutierrez-Junquera C, Fernandez-Fernandez S, Cilleruelo ML. High Prevalence of Response to Proton-pump Inhibitor Treatment in Children With Esophageal Eosinophilia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016; 62(5):704-710.
12. Kochar, B., & Dellon, E. S. Management of proton pump inhibitor responsive-esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis: controversies in treatment approaches. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology.* 2015; 9(11), 1359–1369.

13. Ferguson, A. E., Mukkada, V. A., & Fulkerson, P. C. Pediatric Eosinophilic Esophagitis Endotypes: Are We Closer to Predicting Treatment Response?. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2017; 55(1), 43–55.
14. Warners, M. J., Vlieg-Boerstra, B. J., & Bredenoord, A. J. Elimination and elemental diet therapy in eosinophilic oesophagitis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2015; 29(5), 793–803.
15. Tan ND, Xiao YL, Chen MH. Steroids Therapy for Eosinophilic Esophagitis: Systematic Review and Meta-analysis. *J Dig Dis*. 2015; 16(8): 431-442.
16. Al Sarkhy AA, Saeed A, Hamid YH, Al Asmi MM, Altokhais TI, Ullah AA, Assiri AM. et al. Efficacy and safety of endoscopic dilatation in the management of esophageal strictures in children. *Saudi Med J*. 2018; Aug; 39(8):787-791.
17. Mudde, A. C. A., Lexmond, W. S., Blumberg, R. S., Nurko, S., & Fiebiger, E. et al. Eosinophilic esophagitis: published evidences for disease subtypes, indications for patient subpopulations, and how to translate patient observations to murine experimental models. *World Allergy Organization Journal*. 2016; volume 9, artigo 23.
18. Collins, C., Palmquist, J., Proudfoot, J. A., Qian, A., Wangberg, H., Khosh-Hemmat, E., Aceves, S. S. et al. Evaluation of Long-term Course in Children with Eosinophilic Esophagitis Reveals Distinct Histologic Patterns and Clinical Characteristics. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019; 1050-1057.
19. Hirano, I., & Furuta, G. T. Approaches and Challenges to Management of Pediatric and Adult Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology*. 2019; 840-851.
20. Warners, M.J., Oude Nijhuis, R.A.B., de Wijckerslooth, L.R.H., Smout, A., and Bredenoord, A.J. et al. The natural course of eosinophilic esophagitis and long-term consequences of undiagnosed disease in a large cohort. *Am J Gastroenterol*. 2018; 113: 836–844.
21. Moawad, F. J. (2018). Eosinophilic Esophagitis. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America*, 28(1), 15–25. doi:10.1016/j.giec.2017.07.001.
22. González-Cervera, J., Arias, Á., Redondo-González, O., Cano-Mollinedo, M. M., Terreehorst, I., & Lucendo, A. J. (2017). Association between atopic manifestations and eosinophilic esophagitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 118(5), 582–590.e2.
23. Gonsalves, N. Dietary Therapy for Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2015 Apr; 11(4): 267–276.
24. Lucendo AJ, Miehke S, Schlag C, et al. Efficacy of Budesonide Orodispersible Tablets as Induction Therapy for Eosinophilic Esophagitis in a Randomized Placebo-controlled Trial. *Gastroenterology*. Mar 25 2019.

25. Katzka, D. A., Smyrk, T. C., Alexander, J. A., Geno, D. M., Beitia, R. A., Chang, A. O., Dellon, E. S. (2017). Accuracy and Safety of the Cytosponge for Assessing Histologic Activity in Eosinophilic Esophagitis: A Two-Center Study. *The American Journal of Gastroenterology*, 112(10), 1538–1544.
26. Ackerman, S. J., Kagalwalla, A. F., Hirano, I., Gonsalves, N., Katcher, P. M., Gupta, S., ... Furuta, G. T. (2019). One-Hour Esophageal String Test. *The American Journal of Gastroenterology*, 114(10), 1614–1625.
27. Smadi, Y., Deb, C., Bornstein, J., Safder, S., Horvath, K., & Mehta, D. (2018). Blind esophageal brushing offers a safe and accurate method to monitor inflammation in children and young adults with eosinophilic esophagitis. *Diseases of the Esophagus*.
28. Gonsalves, N. P., & Aceves, S. S. (2020). Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 145(1), 1–7.
29. Papadopoulou, A., Koletzko, S., Heuschkel, R., Dias, J. A., Allen, K. J., Murch, S. H., Vandenplas, Y. (2014). Management Guidelines of Eosinophilic Esophagitis in Childhood. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 58(1), 107–118.
30. Gonsalves, N. P., & Aceves, S. S. (2020). Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 145(1), 1–7.
31. Joshua B Wechsler, Sally Schwartz, Nicoleta C Arva, Kwang-Youn A Kim, Liqi Chen, Melanie Makhija, Katie Amsden, Kaitlin Keeley,, Saeed Mohammed, Evan S Dellon, Amir F Kagalwalla; A Single Food Milk Elimination Diet Is Effective for Treatment of Eosinophilic Esophagitis in Children; *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021 Apr 3;S1542-3565(21)00384-0.