



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ

**ESCOLA DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Augusto Fey

**LESÃO ESOFÁGICA SUGESTIVA DE EOSINOFILIA (LESE):
PROPOSTA DE UMA CLASSIFICAÇÃO BASEADA EM SINTOMAS E ACHADOS
ENDOSCÓPICOS, COM INTERRELAÇÃO DE DADOS HISTOLÓGICOS**

CURITIBA

2016

Augusto Fey

**LESÃO ESOFÁGICA SUGESTIVA DE EOSINOFILIA (LESE):
PROPOSTA DE UMA CLASSIFICAÇÃO BASEADA EM SINTOMAS E ACHADOS
ENDOSCÓPICOS, COM INTERRELAÇÃO DE DADOS HISTOLÓGICOS**

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, como requisito à obtenção do título de Doutor.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Lorete Maria da Silva Kotze.

CURITIBA

2016

Dados da Catalogação na Publicação
Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Sistema Integrado de Bibliotecas – SIBI/PUCPR
Biblioteca Central

Fey, Augusto
F433L Lesão esofágica sugestiva de eosinofilia (LESE) : proposta de uma
2016 classificação baseada em sintomas e achados endoscópicos, com interrelação
de dados histológicos / Augusto Fey ; orientadora, Lorete Maria da Silva Kotze.
– 2016.
71 f. : il. ; 30 cm

Tese (doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba,
2016
Bibliografia: f. 53-60

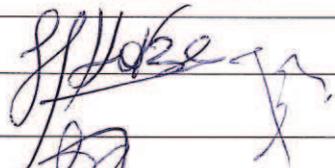
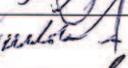
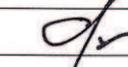
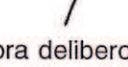
1. Esofagite. 2. Esofagite eosinofílica. 3. Eosinofilia. 4. Endoscopia. 5.
Ciências médicas. I. Kotze, Lorete Maria da Silva, 1942-. II. Pontifícia
Universidade Católica do Paraná. Programa de Pós-Graduação em Ciências da
Saúde. III. Título.

CDD 22. ed. – 610

ATA DA SESSÃO PÚBLICA DE EXAME DE TESE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE EM NÍVEL DE DOUTORADO DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ.

Aos 18 dias do mês de maio de 2016, realizou-se a sessão pública de defesa de tese, "LESÃO ESOFAGICA SUGESTIVA DE EOSINOFILIA (LESE): PROPOSTA DE UMA CLASSIFICAÇÃO BASEADA EM SINTOMAS E ACHADOS ENDOSCÓPICOS, COM INTERRELAÇÃO DE DADOS HISTÓLOGICOS" apresentado por AUGUSTO FEY para obtenção do título de Doutor; Área de Concentração: Medicina e áreas afins.

A Banca Examinadora foi composta pelos seguintes membros:

MEMBROS DA BANCA	ASSINATURA
Prof ^a . Dr ^a . Lorete Maria da Silva Kotze (PUCPR) – Presidente	
Prof. Dr. Flavio Heuta Ivano (PUCPR)	
Prof. Dr. Renato Mitsunori Nisihara (UPPR)	
Prof. Dr. Julio Cesar Pisani (UFPR)	
Prof. Dr. Carlos José Serapião (UNIVILE/SC)	

De acordo com as normas regimentais a Banca Examinadora deliberou sobre os conceitos a serem distribuídos e que foram os seguintes:

Prof^a. Dr^a. Lorete Maria da Silva Kotze (PUCPR) Presidente Conceito: APROVADO

Prof. Dr. Flavio Heuta Ivano (PUCPR) Conceito: APROVADO

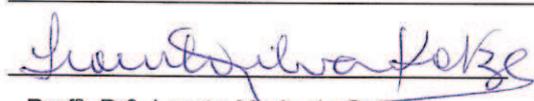
Prof. Dr. Renato Mitsunori Nisihara (UPPR) Conceito: APROVADO

Prof. Dr. Julio Cesar Pasini (UFPR) Conceito: APROVADO

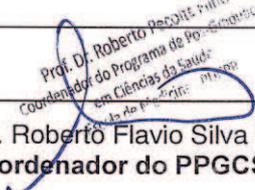
Prof. Dr. Carlos José Serapião (UNIVILE/SC) Conceito: aprovado

Parecer Final: APROVADO

Observações da Banca Examinadora:



Prof^a. Dr^a. Lorete Maria da S. Kotze
Presidente da Banca Examinadora


Prof. Dr. Roberto Flavio Silva Pecoits-Filho
Coordenador do PPGCS PUCPR

Aos meus amigos, que nunca me questionam e simplesmente me aceitam.

À minha família, que sempre me questiona e me faz mudar.

Às minhas lembranças, que não me deixam esquecer quem realmente eu sou.

...Pai, Omi, Airton...

AGRADECIMENTOS

À minha família, que inspirou a caminhada.

À minha professora Lorete, que orientou o caminho.

Aos meus amigos, que incondicionalmente caminharam comigo.

“O mestre disse a um dos seus alunos: queres saber em que consiste o conhecimento? Consiste em ter consciência tanto de conhecer uma coisa quanto de não a conhecer. Este é o conhecimento.”

Confúcio

LISTA DE ABREVIATURAS

Ee	Esofagite eosinofílica
Eo	Eosinofilia esofágica
ECGA	Eosinófilos por campo de grande aumento
DRGE	Doença do refluxo gastroesofágico
IBP	Inibidores da bomba de prótons
LESE	Lesão esofágica sugestiva de eosinofilia

RESUMO

Introdução: A esofagite eosinofílica é uma condição inflamatória caracterizada por infiltrado eosinofílico no epitélio esofágico. É uma doença ainda pouco diagnosticada no Brasil, devido à falta de interação entre o clínico, o endoscopista e o patologista. O diagnóstico é feito pelo estudo histológico de biópsias esofágicas, com pelo menos quinze eosinófilos por campo em grande aumento. Existem dúvidas ainda em relação ao grupo de pacientes com sintomas compatíveis com a doença, mas que possuam uma quantidade inferior de eosinófilos ao já estabelecido. O objetivo principal foi criar uma classificação endoscópica para eosinofilia esofágica, que direcione o endoscopista ao diagnóstico, sugerindo um novo termo endoscópico: Lesão Esofágica Sugestiva de Eosinofilia (LESE). Além disso estabelecer comparação entre quadro clínico, achados endoscópicos e dados histológicos. **Método:** Estudo transversal e analítico de dois anos, em um centro de endoscopia digestiva. Foi proposta uma classificação para lesões endoscópicas sugestivas de eosinofilia esofágica, baseada em sintomas e/ou achados endoscópicos. Os pacientes incluídos na pesquisa, de acordo com a classificação, foram submetidos a duas biópsias para detecção histológica de eosinófilos em campo de grande aumento (ECGA). Foram agrupados conforme aspectos endoscópicos em LESE 0 (normal), 1 (estrias esofágicas), 2 (lesões esbranquiçadas) e 3 (lesões complexas). Conforme o número de eosinófilos dividiu-se em Grupos Alfa (< 14 ECGA) e Beta (> 14 ECGA). A análise estatística dos resultados obtidos foi realizada pelo teste exato de Fischer e Chi-quadrado. **Resultados:** No período de dois anos foram realizadas 4251 endoscopias e obtidas biópsias em 133 pacientes com sintomatologia e/ou imagem compatíveis com lesões esofágicas sugestivas de eosinofilia. Em 55 pacientes encontrou-se eosinófilos, representando 1,29% do total da população estudada e 41,35% dos casos suspeitos da doença. A correlação dos grupos histológicos com os grupos endoscópicos não demonstrou diferença estatística significativa com $p = 0,901$. O sintoma azia predominou no Grupo Alfa sobre o Grupo Beta, com $p = 0,001$ e predominou no LESE tipo 0 com $p = 0,001$. Impactação alimentar teve significância estatística no grupo Beta com $p = 0,009$ e quando este sintoma foi comparado com os grupos endoscópicos observou-se um $p = 0,010$ em LESE 3. Alergia predominou no grupo Alfa com $p < 0,001$. **Conclusões:** Os resultados demonstraram que a padronização endoscópica das lesões esofágicas sugestivas de eosinofilia, pela classificação criada, estimula o endoscopista a realizar biópsias esofágicas. Observou-se que duas amostras de tecido esofágico parecem ser suficientes para o diagnóstico. Não ficou evidente a relação entre achados endoscópicos e dados histológicos. Observou-se relação estatisticamente significativa de azia nos grupos LESE 0 e Alfa, sugerindo DRGE, bem como de impactação alimentar nos os grupos LESE 3 e Beta, sugerindo Ee. Identificou-se uma correlação significativa entre condições alérgicas e Ee. A classificação proposta é prática, pois utiliza método endoscópico convencional.

Palavras-chave: Esofagite. Eosinófilos. Esofagite eosinofílica. Eosinofilia. Endoscopia. Classificação Endoscópica.

ABSTRACT

Introduction: The eosinophilic esophagitis (EE) is an inflammatory condition characterized by eosinophilic infiltration in the esophagus epithelium. It is an illness underdiagnosed in our country due to the lack of interaction among gastroenterologist, endoscopist and the pathologist. The histologic study of esophagus biopsies is the key for the diagnosis, with at least fifteen eosinophils per high power field (EHPF). Some patients with compatible symptoms for this disease don't have the minimal amount of EHPF. The main goal of this research was to create an endoscopic classification to esophageal eosinophilia, to guide the endoscopist to the diagnosis.

Methods: This research consisted in a transversal study that analyze two years in an endoscopy center. It was suggested an endoscopic classification for suggestive endoscopic lesions of eosinophilia (SELE), based on symptoms and/or endoscopic findings. The patients included on this study, according the classification, underwent to two biopsies over the lesions, to search eosinophils. They were grouped according to endoscopic and histological aspects. For statistical analysis was used the Fischer and chi square test.

Results: Four thousand two hundred fifty-one endoscopies were studied from September 2011 to September 2013. Two biopsies were performed in each 133 patients who showed typical symptoms or Suggestive Endoscopic Lesion of Eosinophilia (SELE). Fifty-five patients had significant amount of EHPF. The prevalence was 1,29% of total and 41,35% on the 133 patients. The correlation of histological groups with endoscopic groups showed no statistically significant difference ($p = 0,901$). Heartburn predominantly occurred in the Alfa Group ($p = 0,001$). Food impaction had statistical significance in the Beta group ($p = 0,009$) and when this symptom was compared with endoscopic groups was observed $p = 0,010$. Allergy predominantly occurred in the Alfa Group ($p = 0,000$).

Conclusions: The results showed that the endoscopic classification of the SELE encourages endoscopists to perform biopsies in suspect lesions. In this study, only two samples of esophageal tissue were enough for the diagnosis. The endoscopic findings did not correlate with histologic aspects. Was observed the relation between heartburn with Alfa and SELE 0 Groups, as well as food impaction with Beta and SELE 3 Groups. Was identified a significant correlation between allergy and Ee. The proposed classification is practical, because it uses conventional endoscopic method.

Key Words: Endoscopic Classification. Eosinophils. Esophagitis. Eosinophilic Esophagitis. Eosinophilia.

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - População global da pesquisa.....	33
Gráfico 2 - Distribuição dos casos conforme histologia.....	34
Gráfico 3 - Distribuição por gênero.....	34
Gráfico 4 – Sintomas referidos pelos pacientes.	35
Gráfico 5 - Distribuição dos pacientes conforme a classificação endoscópica proposta.	35
Gráfico 6 - Comparação entre LESE e quantidade de ECGA.	36
Gráfico 7 - LESE 0 / Sintomas referidos pelos pacientes.....	37
Gráfico 8 - Comparação do grupo LESE 0 com histologia.	37
Gráfico 9 - LESE 1 / Sintomas.....	38
Gráfico 10 - Comparação do grupo LESE 1 com histologia.	38
Gráfico 11 - LESE 2 / Sintomas referidos pelos pacientes.....	39
Gráfico 12 - Comparação do grupo LESE 2 com histologia.	39
Gráfico 13 - LESE 3 / Sintomas referidos pelos pacientes.....	40
Gráfico 14 - Comparação do grupo LESE 3 com histologia.	40
Gráfico 15 - Grupo A / Sintomas referidos pelos pacientes.....	41
Gráfico 16 - Comparação do GA com LESE.	41
Gráfico 17 - Grupo B / Sintomas.	42
Gráfico 18 - Comparação entre GB e LESE.....	42
Gráfico 19 - Grupo C / Sintomas.	43
Gráfico 20 - Comparação entre GC e LESE.....	43

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Fluxograma da pesquisa.....	30
Figura 2 - 20 ECGA / Normal.	31
Figura 3 - 15 ECGA / Normal.	31
Figura 4 - 25 ECGA / estrias longitudinais.	31
Figura 5 - 10 ECGA / estrias circulares.	31
Figura 6 - 20 ECGA / Grumos.	32
Figura 7 - 35 ECGA / Placas.	32
Figura 8 - 30 ECGA/ estenose + pólipos.....	32
Figura 9 - 30 ECGA / estenose.	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - LESE x Grupos histológicos.....	44
Tabela 2 - LESE x Sintomas.	44
Tabela 3 - Grupos histológicos x Sintomas.	44
Tabela 4 - Análise estatística dos resultados.	46

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 JUSTIFICATIVA	15
1.2 PRESSUPOSTO	16
2 OBJETIVOS	17
2.1 OBJETIVO GERAL	17
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
3 REVISÃO DE LITERATURA	18
3.1 HISTÓRICO	18
3.2 EPIDEMIOLOGIA	19
3.3 PATOGÊNESE	19
3.4 QUADRO CLÍNICO	21
3.5 DIAGNÓSTICO	22
3.6 EE X DRGE	23
3.7 TRATAMENTO	25
4 MATERIAIS E MÉTODOS	28
5 RESULTADOS	33
5.1 RESULTADOS GLOBAIS	33
5.2 RESULTADOS ESPECÍFICOS	37
5.2.1 Resultados conforme a classificação endoscópica LESE	37
5.2.2 Resultados conforme eosinofilia	41
6 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS RESULTADOS	45
7 DISCUSSÃO	47
8 CONCLUSÕES	52
9 REFERÊNCIAS	53
10 PRODUÇÃO CIENTÍFICA RELACIONADA À PRESENTE PESQUISA	61
APÊNDICE	66
ANEXOS	68

1 INTRODUÇÃO

Esofagite eosinofílica (Ee) é uma condição inflamatória caracterizada por um denso infiltrado eosinofílico no epitélio esofágico¹. Apresenta mecanismos fisiopatológicos semelhantes à alergia, por isso conhecida por esofagite alérgica, evoluindo clinicamente como doença crônica, com períodos de exacerbação e sintomas gastrointestinais altos^{2,3}.

Foi descrita inicialmente em 1977 em um homem com disfagia, que apresentava impregnação eosinofílica da mucosa esofágica⁴. Posteriormente, em 1978, foi identificada uma mulher com diagnóstico de acalasia e eosinofilia na mucosa esofágica⁵. Em 1993 foi realizada comparação entre adultos com Ee e esofagite de refluxo⁶. Em 1995 descreveu-se uma série de pacientes com Ee, sintomas alérgicos e estreitamentos esofágicos, que responderam bem ao tratamento com corticoides sistêmicos⁷. Em 1999 foi caracterizada a diferença entre Ee e esofagite por refluxo baseado na resposta ao tratamento supressor de ácido, sugerindo que um tratamento específico deveria ser desenvolvido para a Ee⁸. Porém já havia sido publicado, em 1998, um artigo demonstrando a eficácia do uso de corticoterapia sistêmica⁹. Finalmente, em 2002, foi publicado um estudo ressaltando a importância da identificação dos antígenos alimentares, através de testes cutâneos, na abordagem da Ee¹⁰.

Com o incremento do diagnóstico a prevalência vem crescendo, chegando a relatos de 43 casos por 100.000 habitantes nos Estados Unidos¹¹. É a principal causa de impactação alimentar em adultos jovens¹². A faixa etária preponderante é entre 20 e 40 anos¹³. Existe história familiar e pessoal de alergia presente em um considerável número de pacientes e pode ter caráter familiar em até 10% dos casos¹⁴. Há estudos apontando associação de Ee com DRGE em até 40% dos casos¹⁵. A Ee pode também estar relacionada a outras doenças inflamatórias, com relatos afirmando a associação entre a doença celíaca¹⁶ e outras doenças alérgicas como asma, rinite alérgica e dermatite atópica¹⁷.

A patogênese da Ee ainda não é totalmente compreendida, mas sabe-se que a partir de um estímulo antigênico, respiratório ou gastrointestinal, ocorre a diferenciação dos eosinófilos a partir de células precursoras na medula óssea¹⁸.

A mucosa normal do esôfago é composta por epitélio escamoso estratificado que contém linfócitos, células dendríticas e células tronco, mas não possuem eosinófilos¹⁹. Ainda há uma discordância no conceito histológico de Ee. Alguns acreditam que esta doença é caracterizada histologicamente por mais de 20 eosinófilos por campo de grande aumento (ECGA)²⁰. Outros autores sugerem que o número de 15 ECGA é suficiente^{21,22}. Existem estudos que adotam como ponto de corte 5 ECGA². Vários trabalhos sugerem que a densidade de eosinófilos no terço proximal e distal é semelhante^{23,24} e que para um bom diagnóstico é necessário a coleta em ambos os segmentos²¹. Há estudos que adotam a realização 2 biópsias esofágicas aleatórias no nível da linha Z e à 2 cm acima dela²⁵. Contudo o número de biópsias aceito como ideal é de cinco amostras aleatórias, evidenciando que a sensibilidade de 1 amostra é de 55% e de 5 amostras aleatórias chega aos 100%²⁶. Nos casos em que há um número muito alto de eosinófilos, estes usualmente se agrupam e formam micro abscessos, que eventualmente destroem o epitélio. Os micro abscessos, depósitos de proteínas eosinofílicas extracelulares e estudo imunohistoquímico positivo para proteína básica principal (MBP) são achados exclusivos da Ee, não vistos na DRGE²⁷.

A Ee é caracterizada pela presença de um espectro variado de sintomas em adultos como disfagia, impactação alimentar, vômitos, dor no peito, náusea, pirose, dor epigástrica, sialorréia, intolerância alimentar e dificuldade na deglutição. Também podem estar presentes sintomas respiratórios como tosse, sinusite e pneumonia. Os pacientes geralmente têm vários destes sintomas associados^{22,28}. Crianças menores, que não conseguem relatar a disfagia, apresentam aversão alimentar^{29,30}. No adulto a doença manifesta-se principalmente através de disfagia e impactação alimentar³⁰. O diagnóstico é feito basicamente por meio de endoscopia digestiva alta com análise dos fragmentos da mucosa esofágica obtidos por biópsia². Os achados endoscópicos usualmente são inespecíficos e semelhantes a outras enfermidades vistas no esôfago³¹. As alterações endoscópicas mais frequentes descritas na literatura incluem inúmeras alterações da mucosa esofágica como anéis, sulcos transversais, erosões longitudinais, edema, friabilidade, placas esbranquiçadas, estenoses, pólipos, podendo inclusive ser normal^{25,32}. É essencial que todo endoscopista tenha familiaridade com achados endoscópicos característicos desta doença, para evitar atrasos ou erros no diagnóstico³³.

Várias modalidades terapêuticas têm sido estudadas e propostas para Ee. Os corticoides, tanto sistêmicos como tópicos tem sido avaliados, com estudos evidenciando a sua eficiência tanto na remissão dos sintomas, como na melhora histológica^{34,35}. Outros trabalhos mostram a eficácia de drogas antagônicas dos receptores de leucotrienos, como o montelucaste, que promove melhora clínica significativa, mas sem comprovação de cura histológica³⁶. Já o mepolizumabe, um anticorpo monoclonal contra a interleucina 5, utilizado em terapia parenteral, foi estudado e referido como opção terapêutica eficaz e segura, com melhora clínica e histológica³⁷. Outra opção terapêutica é a dieta alimentar³⁸ que, segundo pesquisas, pode levar a melhora clínica e histológica em 75 a 98% dos pacientes^{39,40}, com a orientação de testes cutâneos e sorológicos⁴⁰. Em situações mais extremas pode-se indicar dilatação esofágica endoscópica, que é um procedimento de morbidade considerável e com indicações restritas⁴¹.

1.1 JUSTIFICATIVA

No Brasil e na América do Sul são escassos os estudos a respeito desta afecção em adultos, limitando-se a poucos trabalhos de revisão de prontuários ou de literatura^{2,3}. Este fato justifica a investigação mais aprofundada em uma região do sul do Brasil, o Alto Vale do Itajaí – SC, composta de 28 municípios, com população estimada em 300.000 habitantes, povoada predominantemente por descendentes de europeus, que são epidemiologicamente mais acometidos por esta doença^{1,13}.

As alterações de mucosa esofágica associadas à eosinofilia frequentemente passam despercebidas pelo médico endoscopista, que muitas vezes não tem a informação clínica completa. Num segundo momento o patologista não fica atento para a contagem de ECGA, pois também não está munido de informações clínicas ou endoscópicas. Estas duas situações certamente contribuem para o baixo índice no diagnóstico de Ee. Outro fato relevante nesta questão é a imprecisão do conceito desta doença que se baseia no número de eosinófilos, deixando atualmente sem diagnóstico os pacientes com menos que 15 ECGA, mas com quadro clínico e/ou imagens endoscópicas sugestivas de Eo.

Baseado nestes fatos é que se propõe um novo **termo endoscópico** que caracterize melhor esta doença, bem como uma **classificação endoscópica** de aplicação prática e um algoritmo que padronize o **seguimento** desta entidade.

1.2 PRESSUPOSTO

O termo sugerido seria **Lesão Esofágica Sugestiva de Eosinofilia (LESE)**. Esta denominação permitiria ao endoscopista suspeitar da doença e criaria um protocolo de diagnóstico, padronizando as biópsias e a descrição da lesão. Todos os pacientes com LESE, em qualquer grau, deveriam ser submetidos a biópsias esofágicas. O uso do termo **Esofagite** ficaria restrito ao laudo histológico das biópsias. A LESE poderia ser classificada de acordo com padrões de imagens endoscópicas pré-estabelecidas, variando desde a mucosa com aspecto endoscópico normal até as alterações características, que podem evoluir com complicações como estenoses e ulcerações.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Criar uma classificação endoscópica para as lesões esofágicas relacionadas à presença de eosinófilos.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Definir um novo termo, que contemple as alterações endoscópicas causadas por eosinófilos.
2. Propor uma classificação para eosinofilia esofágica, baseada no quadro clínico e achados endoscópicos.
3. Estabelecer um padrão de conduta endoscópica frente às lesões visualizadas, com avaliação da eficácia de duas biópsias esofágicas dirigidas para a lesão.
4. Comparar os tipos de alterações endoscópicas com os dados histológicos.
5. Comparar as alterações endoscópicas e histológicas com o quadro clínico.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 HISTÓRICO

Na década de 70 descreveu-se achados histológicos de hiperplasia da camada basal e neutrófilos intra-epiteliais relacionados a esofagite de refluxo¹. Em 1982 relatou-se a presença de eosinófilos intra-epiteliais em crianças com esofagite de refluxo⁵. Até então estes achados eram relacionados ao refluxo gastroesofágico. Em 1985, em uma investigação num grupo de 11 pacientes com mais de 10 ECGA, não foi encontrado alterações compatíveis com refluxo durante a pHmetria, sendo que os mesmos obtiveram melhora clínica com corticoterapia¹¹.

Até a década de 90 vários pacientes que apresentavam alterações radiológicas compatíveis com estenoses esofágicas eram submetidos a dilatações endoscópicas de repetição, até que um dos pacientes recebeu tratamento com corticosteroides, apresentando melhora clínica e radiológica satisfatória^{12,13,14}. A partir de então vários autores demonstraram a melhora clínica da disfagia e conseqüentemente das estenoses com o uso de corticoterapia, deduzindo haver uma nova síndrome clínica patológica não descrita previamente^{15,16,17}. Nos anos subseqüentes alguns autores relataram diferenças clínicas, endoscópicas e histológicas entre esofagite de refluxo e eosinofílica, estabelecendo padrões de conduta para a época^{17,18}. Em 1995 uma pesquisa em crianças evidenciou os benefícios da adoção de dieta com uma fórmula baseada em aminoácidos, com melhora clínica e histológica. Este estudo também demonstrou recidiva do quadro com a reintrodução de dieta habitual²³. Em 1998 foi comprovado o benefício clínico do uso de corticoides tópicos, porém sem alterações no quadro histológico. Após 2000 uma série de trabalhos contribuíram para o entendimento desta doença em crianças, relacionados à incidência²⁷, fisiopatologia^{28,29,30} manifestações clínicas^{31,32,33}, manifestações alérgicas e tratamento^{34,35}. Vários pesquisadores iniciaram com interesse na investigação desta doença em adultos, demonstrando dados relacionados a incidência, diagnóstico e tratamento^{36,37,38,39}.

3.2 EPIDEMIOLOGIA

Um estudo suíço aponta a incidência da Ee no adulto em 2,45 casos ao ano para cada 100 mil habitantes⁴² e em outro trabalho americano a prevalência foi de 0,5 a 1 para cada mil habitantes e a incidência de 1 (um) para cada dez mil habitantes⁴³. Estes números variam dependendo da região estudada.

Há raros relatos desta doença no continente africano⁴⁴.

É uma doença diagnosticada em 70 a 80% em pacientes do sexo masculino e preferencialmente em adultos jovens com menos de 50 anos^{2,3}. Com relação aos grupos étnicos observa-se uma distribuição predominante em caucasianos, hispânicos, asiáticos e afro-americanos⁴⁵.

Não há dados epidemiológicos descritos no Brasil³.

3.3 PATOGÊNESE

No século passado, após a identificação do eosinófilo, uma série de distúrbios sanguíneos e teciduais foram identificados e relacionados aos eosinófilos. Mais recentemente, nas últimas décadas, ficou bem definido qual seria a atuação desta célula nos processos imunológicos, alérgicos e inflamatórios⁴⁶.

O reconhecimento da participação deste granulócito na patogênese da asma e mais recentemente em um processo inflamatório esofágico, descrito como Ee, despertou um aumento do interesse científico por esta célula⁴⁷.

A Ee é conceituada como uma doença inflamatória crônica do esôfago, caracterizada por um infiltrado eosinofílico em sua mucosa. Contudo, a patogênese completa desta doença ainda permanece indefinida. Reações imunológicas a determinados alimentos, bem como à alérgenos respiratórios podem estar envolvidos no seu desencadeamento⁴⁸.

Recentemente observou-se que o esôfago não é simplesmente um condutor de alimentos, mas também um órgão com reconhecidas propriedades imunológicas. Inicia-se na porção inferior da faringe, no nível do músculo cricofaríngeo, prolongando-

se até a junção com o estômago. A sua parede é composta de mucosa, submucosa, muscular própria e adventícia, sendo desprovida de serosa⁴⁹.

A mucosa é composta de três camadas: uma camada epitelial composta por epitélio escamoso estratificado não queratinizado, lâmina própria e muscular da mucosa⁵⁰.

A camada epitelial possui células com grande potencial proliferativo e células de características imunológicas como células dendríticas, linfócitos e mastócitos. A Lâmina própria é composta por tecido conectivo areolar, estruturas vasculares e leucócitos. Já a muscular da mucosa consiste em uma delgada camada de tecido muscular liso e longitudinal⁵⁰.

Abaixo da mucosa temos a submucosa que é formada por tecido conectivo frouxo contendo vasos sanguíneos e linfáticos, leucócitos, folículos linfoides, fibras nervosas e glândulas submucosas que secretam um fluido mucinoso lubrificante⁵⁰.

A camada muscular própria consiste em uma camada circular interna e outra longitudinal externa de músculo liso sob influência do plexo mio entérico⁵⁰.

No esôfago normal de uma pessoa saudável pode-se observar raros linfócitos e mastócitos. Alguns estudos demonstram que Linfócitos T e B podem estar aumentados em pacientes com Ee. Pesquisas em ratos sugerem que os linfócitos presentes no epitélio esofágico podem induzir a eosinofilia esofágica, contudo em humanos esta relação não está bem clara⁵¹.

Assim, fica evidente, em alguns trabalhos, que os mastócitos também se encontram elevados em pacientes com Ee e decrescem significativamente, em número, após tratamentos com bom resultado⁵².

O mecanismo de sensibilização do esôfago ainda não está bem estabelecido, nem se esta sensibilização acontece primariamente no tecido esofágico, aparelho respiratório ou em outra parte do trato digestivo². Os alérgenos estimulam as células Th2 que produzem IL-5. A diferenciação final dos precursores mielóides em eosinófilos é induzida pela ação da IL-5. Ao ocorrer a maturação completa do eosinófilo, a IL-5 se sinergiza com a eotaxina, que promove a liberação destas células da medula óssea para a corrente sanguínea e para os locais de inflamação alérgica. Nos tecidos ocorre a ativação dos eosinófilos que degranulam, liberando substâncias que causam inflamação dos tecidos e consequente sintomatologia da Ee¹⁸. Sabe-se que os linfócitos T, células dendríticas, mastócitos, citocinas Th2 e a eotaxina estão

elevados no tecido esofágico dos portadores desta doença. A IgE é responsável pela ativação dos basófilos com consequente liberação da histamina, bem como na migração dos eosinófilos, liberando mediadores inflamatórios, causando e mantendo a inflamação local, levando às alterações histológicas e endoscópicas, bem como alterações estruturais e funcionais do órgão⁵³.

O desenvolvimento da Ee está relacionada a situações multifatoriais como exposição esofágica ao ácido, alérgenos alimentares e ambientais e predisposição genética, bem como associação com outras doenças de origem inflamatória⁵⁴.

3.4 QUADRO CLÍNICO

Existem diferenças de sintomas conforme a idade do paciente¹¹. Em crianças menores, que não conseguem relatar a disfagia, apresentam aversão alimentar^{29,30}. Mais tarde apresentam vômitos, regurgitação, dor abdominal e torácica, simulando refluxo gastroesofágico. Após os 11 anos os sintomas podem manifestar-se por disfagia e impactação alimentar, sobretudo nos adultos³⁰. Em algumas situações sintomas de refluxo podem estar presentes²⁴. Muitas vezes o diagnóstico é feito apenas muitos anos após o início destes sintomas²³.

A apresentação clínica mais frequente em adultos é a disfagia para sólidos. Em muitos casos o sintoma precede o diagnóstico em vários anos. Este atraso no diagnóstico reflete o desconhecimento desta doença pela maioria dos médicos, que ao não suspeitar não fazem o reconhecimento da Ee. Muitos destes pacientes acabam adaptando-se à esta condição, mastigando melhor, comendo lentamente, bebendo maior quantidade de líquidos durante as refeições ou eliminando alguns alimentos que eles reconhecem como desencadeantes ou agravantes das crises. Outras alterações frequentes são: impactação alimentar, queimação retroesternal, e dor no peito. Em alguns estudos, mais de 50% de impactação alimentar atendidos nas unidades de emergência são causadas por Ee⁵⁵.

Os diagnósticos diferenciados mais frequentemente descritos são: a doença do refluxo gastroesofágico e o anel de Schatzki¹⁵.

3.5 DIAGNÓSTICO

Vários trabalhos sugerem que na Ee a densidade de eosinófilos no terço proximal e distal é semelhante^{23,24} e que para um bom diagnóstico é necessário a coleta em ambos os segmentos²¹. Há estudos que adotam a realização 2 biópsias esofágicas aleatórias no nível da linha Z e à 2 cm acima dela²⁵. Contudo o número de biópsias aceito como ideal é de cinco amostras aleatórias, evidenciando que a sensibilidade de 1 amostra é de 55% e de 5 amostras aleatórias chega aos 100%²⁶.

A mucosa normal do esôfago é composta por epitélio escamoso estratificado que contém linfócitos, células dendríticas e células tronco, mas não possuem eosinófilos¹⁹. Ainda há uma discordância no conceito histológico de Ee. Alguns acreditam que esta doença é caracterizada histologicamente por mais de 20 eosinófilos por campo de grande aumento (ECGA)²⁰. Outros autores sugerem que o número de 15 ECGA é suficiente^{21,22}. Existem estudos que adotam como ponto de corte 5 ECGA². Porém, o conceito histológico definitivo, mais aceito, é feito pela detecção de no mínimo 15 ECGA^{20,26}.

Vários achados histológicos podem ser encontrados na Ee como grânulos eosinofílicos extracelulares na mucosa esofágica, distribuição superficial dos eosinófilos no epitélio escamoso, hiperplasia da zona basal e finalmente presença de outras células inflamatórias como linfócitos e mastócitos.

Nos casos em que há um número muito alto de eosinófilos, estes usualmente se agrupam e formam micro abscessos, que eventualmente destroem o epitélio. Os micro abscessos, depósitos de proteínas eosinofílicas extracelulares e estudo imunohistoquímico positivo para proteína básica principal (MBP) são achados exclusivos da Ee, não vistos na DRGE²⁷.

Um fato recentemente observado é a concomitância cada vez mais frequente da DRGE com a Ee⁵⁶. A Ee deve ser a principal suspeita quando o paciente referir disfagia associado a outras condições atópicas como asma, rinite, eczema ou outras alergias cutâneas. Além disso tem sido identificado a relação familiar nesta doença, sugerindo uma predisposição genética em alguns casos⁵⁷.

Quanto aos achados endoscópicos da Ee, podemos encontrar as seguintes alterações^{20,58}:

- **Estrias lineares ou longitudinal:** são uma das características endoscópicas mais frequentes da Ee, podendo ser encontradas em 11% a 100% dos casos das séries estudadas. Podem ser facilmente vistas na endoscopia convencional e sugerem um adelgaçamento das camadas mucosa e submucosa;
- **Anéis:** são provavelmente a alteração endoscópica mais evidente, podendo aparecer como única alteração ou vista junto com outras alterações sugestivas de Ee;
- **Exsudato ou placas ou grumos esbranquiçados:** podem ser confundidos com candidíase esofágica. Pode corresponder a coleção de eosinófilos ou micro abscessos na mucosa;
- **Estreitamentos ou estenoses:** podem ser encontrados em 3% a 66% dos casos nas séries estudadas. É mais frequente em adultos, pela cronicidade da doença e o tratamento pode passar por dilatação.
- **Pseudodivertículos:** é uma alteração raramente observada na Ee;
- **Endoscopia normal:** pode ocorrer em 10 a 25% dos casos em adultos e em até 40% em pacientes pediátricos, de acordo com algumas séries estudadas.

Preconizava-se que em crianças com endoscopia normal, fossem realizadas biópsias apenas no terço distal²⁰. Contudo, recentemente é sugerido que se faça cinco a seis biópsias aleatórias em todos os segmentos do órgão²⁶.

3.6 EE X DRGE

A relação da Ee com a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é complexa e requer uma ampla análise. Em um consenso recente da Associação Americana de Gastroenterologia, o diagnóstico de Ee seria confirmado em pacientes com quinze ou mais ECGA e na ausência de refluxo, confirmado por pHmetria. Contudo, vários autores têm incluído em sua casuística de Ee vários pacientes com refluxo gastroesofágico, visto que alguns pacientes com DRGE apresentam uma resposta imunológica que se manifesta por eosinofilia intraepitelial, nos diversos níveis do esôfago, em um padrão similar à Ee⁵⁹.

Existem basicamente **quatro** teorias que explicam a coexistência das duas doenças⁶⁰:

A **primeira** é que a DRGE através da injúria epitelial causa a produção de citocinas e outras moléculas, que atraem os eosinófilos para o esôfago, como o fator ativador de plaquetas.

A **segunda** é que a DRGE e a Ee coexistam, mas não tem relação. Pesquisas sugerem que 20% a 30% da população ocidental apresentam DRGE. Portanto, 20% a 30% dos portadores de Ee também poderão ter DRGE. Além disso, observou-se que 40% a 60% dos pacientes portadores de Ee apresentam níveis patológicos de refluxo ácido. Pelo consenso de Ee, estes pacientes ficariam fora dos estudos.

A **terceira** teoria é que a Ee contribua ou cause DRGE. Os eosinófilos intra-epiteliais produzem o fator ativador de plaquetas e o peptídeo intestinal vasoativo, que causam relaxamento do esfíncter esofágico inferior, predispondo ao refluxo. Além disso, os eosinófilos secretam a interleucina 6, que pode enfraquecer as contrações musculares esofágicas, diminuindo a peristalse, interferindo no clearance ácido. E finalmente, alguns produtos secretados pelos eosinófilos tem efeito citotóxico sobre o epitélio esofágico, deixando-o mais susceptível à lesão pelo ácido.

A **quarta** teoria é que a DRGE contribua ou cause a Ee. Esse conhecimento defende que o refluxo causa lesão do epitélio esofágico, permitindo o contato de alguns alérgenos e predispondo o desenvolvimento da esofagite alérgica, pela indução do recrutamento de células imunológicas.

Ainda dentro do tema DRGE, pode-se comentar algo sobre os inibidores da bomba de prótons (IBP), que são os agentes medicamentosos de eleição para o tratamento desta doença. São bem claros os mecanismos destas drogas na inibição ácida através da sua ação inibitória sobre a bomba protônica das células parietais gástricas⁶¹. Entretanto, existem evidências de que os IBP possuem também propriedades antioxidantes e efeitos diretos nos neutrófilos, monócitos, células endoteliais e epiteliais, podendo prevenir a inflamação tecidual. Há casos relatados na literatura de pacientes com Ee intensa sem DRGE associada, que melhoraram completamente com tratamento exclusivo pelos IBP⁶². Já outras evidências sugerem que os IBP podem interferir na digestão das proteínas e aumentar a permeabilidade da mucosa esofágica, contribuindo para o desenvolvimento da Ee⁶³. Portanto, a

relação dos IBP com a patogênese da Ee ainda é um tema controverso, que carece de mais estudos.

3.7 TRATAMENTO

Desde o seu reconhecimento, na década de 90, vários estudos identificaram diversos tratamentos para a Ee, passando por modalidades dietéticas, medicamentosas e endoscópicas, todas com alguma eficácia sobre as mais variadas formas de apresentação da doença. O objetivo geral dos variados tratamentos não é apenas o alívio dos sintomas, mas também a prevenção da sua recorrência, melhora da qualidade de vida e prevenção das complicações relacionadas à doença⁶⁴.

Como existe uma forte relação da DRGE com Ee, seja como diagnóstico diferencial, doença desencadeante ou doença concomitante, o tratamento inicial deve passar pelo uso de IBP. Estas drogas além do efeito já conhecido de supressão ácida, também podem ter um efeito direto na doença eosinofílica, agindo, por mecanismos ainda não bem definidos, como uma espécie de anti-inflamatório no tecido esofágico comprometido pela eosinofilia⁶⁵.

Quando os sintomas da doença persistem a despeito do uso de IBP, deve-se avaliar a possibilidade do uso de corticoides tópicos. Estas substâncias têm sido muito utilizadas devido ao baixo custo, facilidade de administração e baixo índice de efeitos colaterais. A resposta clínica e histológica após um tratamento de três meses é significativa, contudo as alterações endoscópicas não se resolvem completamente em aproximadamente 70% dos casos. A recidiva acontece em 90% das vezes, tornando-se um fator limitante importante desta modalidade terapêutica. O principal efeito adverso, embora infrequente, é o aparecimento de candidíase oral e esofágica. As drogas de escolha são a budesonida e a fluticasona⁶⁶. A corticoterapia sistêmica está indicada nos casos de refratariedade do tratamento tópico e nos casos em que os pacientes necessitam de resposta rápida nos sintomas. A prednisona é usada na dose de 1 a 2 mg/kg dia em crianças e 40 a 80 mg dia em adultos, durante quatro semanas com redução progressiva da dose⁶⁷.

Alguns estudos tentam relacionar a presença de algumas condições imunohistoquímicas ao resultado da corticoterapia, demonstrando que a presença de marcadores como a eotaxina, triptase e mastócitos, possibilitam uma melhor resposta aos corticoides⁶⁸.

Outras drogas já foram propostas, contudo não se mostraram promissoras devido à alguns fatores como preço, disponibilidade, via de administração e eficácia. Dentre elas pode-se citar os estabilizadores da membrana de mastócitos (Cromoglicato de sódio), anti-histamínicos (antagonistas H1), antagonistas do receptor de leucotrienos (montelucaste), anti-interleucina-5 (mepolizumabe) e o anti-TNF (infiximabe)⁶⁹.

No que se refere a terapia dietética, existem algumas opções, todas com suas vantagens e desvantagens. As dietas baseadas nos testes cutâneos são menos restritivas e menos eficientes, com melhora clínica e histológica em 50% dos casos.

As dietas elementares, são caras, com sabor desagradável, de difícil acesso e efetividade de 95 a 98%, com remissão clínica e histológica. As dietas empíricas, como a de eliminação de seis alimentos (lácteos, ovo, trigo, soja, amendoim e peixe/frutos do mar), são atualmente consideradas mais recomendadas, tendo uma remissão clínica e endoscópica de 94% e histológica de 70%. Os alimentos mais restritos pelas dietas empíricas são o trigo e derivados do leite. A atuação de um profissional (nutricionista) é fundamental⁷⁰.

No tratamento de manutenção o objetivo é minimizar os sintomas e prevenir complicações, podendo ser realizado com corticoides tópicos e/ou dieta. Pode ser indicado para todos os pacientes, mas principalmente para aqueles com disfagia ou impactação alimentar, áreas de estreitamento esofágico e para aqueles pacientes que tem uma rápida recidiva clínica e histológica após interrupção do tratamento⁷¹.

A principal indicação da dilatação endoscópica se dá em pacientes com estenoses, que não respondem à terapia dietética e/ou medicamentosa⁷².

Em relação ao tratamento, pode-se afirmar que o tratamento dietético apresenta altos índices de remissão clínica e histológica, menores efeitos colaterais, representando o tratamento ideal, porém com maior dificuldade de adesão do paciente⁷³. O tratamento farmacológico de eleição é a corticoterapia tópica e a refratariedade é tratada com corticoide sistêmico. Contudo as melhores respostas são com tratamentos combinados entre dietas e corticoterapia⁷⁴. Os consensos apontam

a direção, mas o tratamento é definido pelo médico assistente de acordo com sua experiência e condições locais, bem como a individualidade de cada paciente⁷⁵.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo foi transversal e analítico. Consistiu na realização de endoscopias digestivas altas, com biópsias de tecido esofágico, para posterior análise histológica, em exames com achados sugestivos de LESE ou com clínica compatível Eo.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (Anexo A). Os pacientes receberam um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), contendo dados sobre o exame, a doença, a pesquisa e a possibilidade de contato futuro para realização de consultas, submissão de questionários ou novos exames (Anexo B). Os pacientes que aceitaram participar estudo foram inicialmente submetidos a um questionário, contendo dados de idade, sexo, etnia, sintomas, história mórbida familiar e pessoal (Apêndice A).

As endoscopias foram realizadas, sempre pelo mesmo endoscopista (o pesquisador), no Serviço de Endoscopia Digestiva do Alto Vale (SEDAVE), localizado no município de Rio do Sul, na região do Alto Vale, em Santa Catarina. O volume mensal de procedimentos realizados nesta clínica é de 350 exames em média. Os exames histológicos foram realizados sempre pelo mesmo patologista, no mesmo laboratório (LAPS), localizado no mesmo município.

Todos os pacientes tiveram os acessos venosos periféricos puncionados com cateter endovenoso 24GX. Foram sedados com dose individualizada de propofol 10%, 1 a 2 mg/kg de peso, armazenado em ampolas de 10 mg/ml. Foi administrado oxigênio por cateter tipo óculos nasal número 12, na dose inicial de 2 L/min. A pressão arterial sistêmica monitorada com equipamento de pressão arterial digital de pulso da marca Oregon Scientific, modelo BPW 120. A frequência cardíaca e saturação sanguínea de O₂ foram monitorados antes, durante e depois do procedimento, com oxímetro de pulso da marca E-Mai, modelo OXF-10e.

Na sequência foi realizado o exame endoscópico completo, utilizando equipamentos da marca FUJINON, modelo EC-250 HL5. Foram realizadas em todos os exames fotos digitais e gravadas, juntamente com o laudo endoscópico, pelo sistema de captura de imagem IMED.

Foram incluídos no estudo os pacientes que apresentavam quadro clínico e/ou alterações endoscópicas que sugerissem Ee e nestes, realizaram-se 2 biópsias

diretamente nas lesões sugestivas da doença eosinofílica quando presentes e no terço distal quando a endoscopia era normal. Para a coleta das amostras foram utilizadas pinças de biópsias da marca HUGER, modelo HF-2324-B-1. Os fragmentos de biópsia foram acomodados em papel filtro e colocados em frasco de vidro contendo solução de formol a 10%.

Os demais pacientes, que não possuíam características clínicas ou endoscópicas, foram excluídos da pesquisa.

Os pacientes permaneceram em observação por 30 minutos após o exame, quando foram avaliados clinicamente e então liberados.

As amostras passaram pela etapa de inclusão onde inicialmente a peça foi desidratada pelo álcool. Na sequência a amostra passou pela diafanização, que é a substituição do álcool por xilol. Finalmente, na impregnação, o xilol é substituído pela parafina fundida a 60° C em pequenos blocos que foram catalogados. Na fase seguinte estes blocos foram cortados no micrótomo da marca e modelo AO Spencer 820, que realizou cortes de três micrometros. Após esta fase, as fitas obtidas foram transferidas para um banho-maria com a água entre 3 a 8 graus abaixo do ponto de fusão da parafina utilizada. Em seguida as lâminas foram preparadas e as peças coradas pela técnica da hematoxilina e eosina. As lâminas foram examinadas no microscópio Nikon Eclipse E 200, usando aumentos de 40X, 100X e posterior contagem de eosinófilos em campo de grande aumento de 400X, sempre pelo mesmo patologista.

Neste momento mantiveram-se incluídos na pesquisa apenas os pacientes que apresentavam ECGA e excluídos os demais. Foram divididos em 3 grupos: de 1 à 4 ECGA denominado Grupo A (GA), de 5 à 14 ECGA denominado Grupo B (GB) e com 15 ou mais ECGA denominados Grupo C (GC), para correlação clínica, endoscópica e histológica. Esta divisão baseia-se no fato de que grande parte da literatura define como ponto de corte para o diagnóstico da Ee 15 ou mais ECGA, contudo há estudos que aceitam pelo menos 5 ECGA e que abaixo deste valor deve-se pensar em DRGE.

Em outra etapa do trabalho, os pacientes de todos os grupos foram contatados, como informado no TCLE. Receberam uma consulta médica para orientações a respeito da doença e oferta de tratamento adequado. Também responderam um questionário sobre sintomas, história alérgica pessoal e familiar.

Os dados coletados foram inseridos em planilha, utilizando *Microsoft Excel*. A análise estatística foi realizada com o auxílio do programa *IBM SPSS Statistics 22.0*. As variáveis contínuas foram expressas como média \pm desvio-padrão. As variáveis categóricas foram expressas em porcentagens e comparadas com o teste do qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Para os estudos de correlação, utilizou-se o teste de Pearson. Valores de p menores que 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

A seguir o fluxograma da pesquisa:

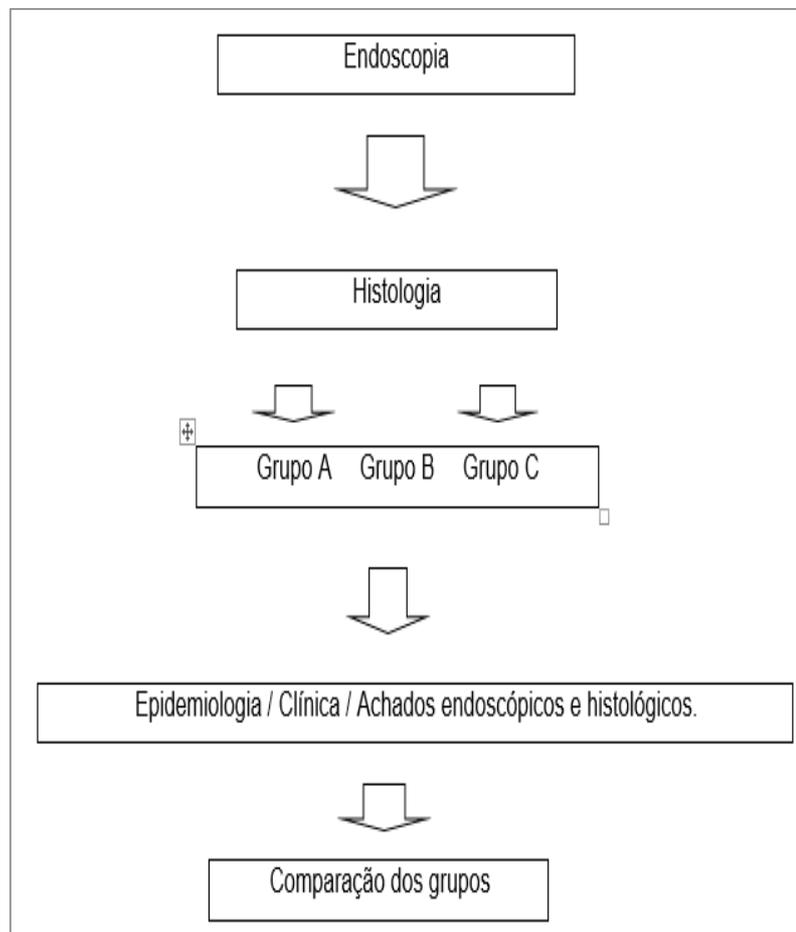


Figura 1 - Fluxograma da pesquisa.
Fonte: elaborado pelo autor, 2016.

A classificação endoscópica proposta por esta pesquisa, baseada na sintomatologia e/ou em alterações endoscópicas compatíveis com LESE⁷⁶, e que foi utilizada para direcionamento das biópsias foi a seguinte:

LESE tipo 0: Ausência de lesões endoscópicas sugestivas de Eo, mas com quadro clínico compatível

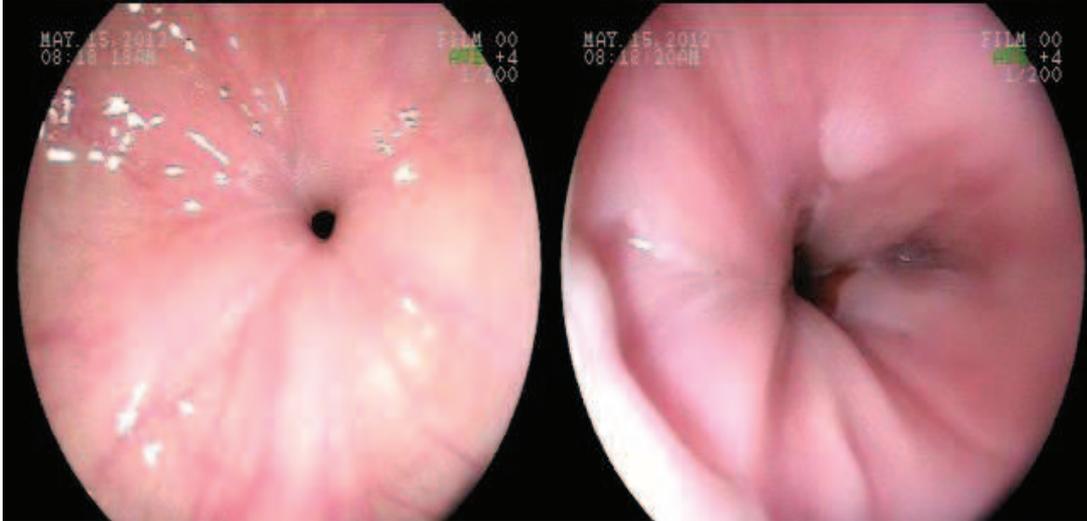


Figura 2 - 20 ECGA / Normal.
Fonte: acervo do autor, 2016.

Figura 3 - 15 ECGA / Normal.
Fonte: acervo do autor, 2016.

LESE tipo 1: Estrias longitudinais e/ou circunferenciais, com ou sem sintomas referidos

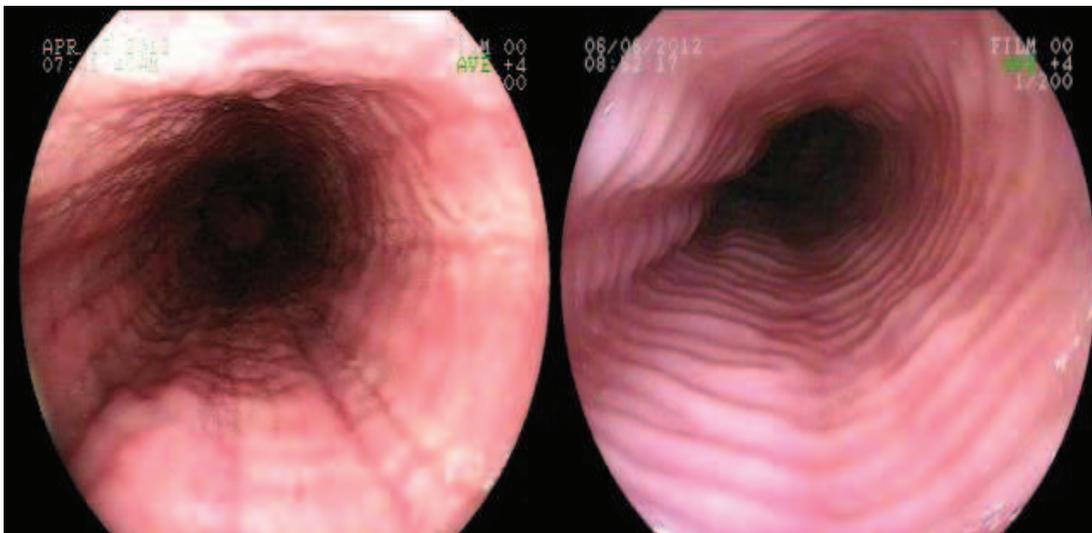


Figura 4 - 25 ECGA / estrias longitudinais.
Fonte: acervo do autor, 2016.

Figura 5 - 10 ECGA / estrias circulares.
Fonte: acervo do autor, 2016.

LESE tipo 2: Lesão esofágica com áreas esbranquiçadas em grumos ou placas, com ou sem sintomas referidos;

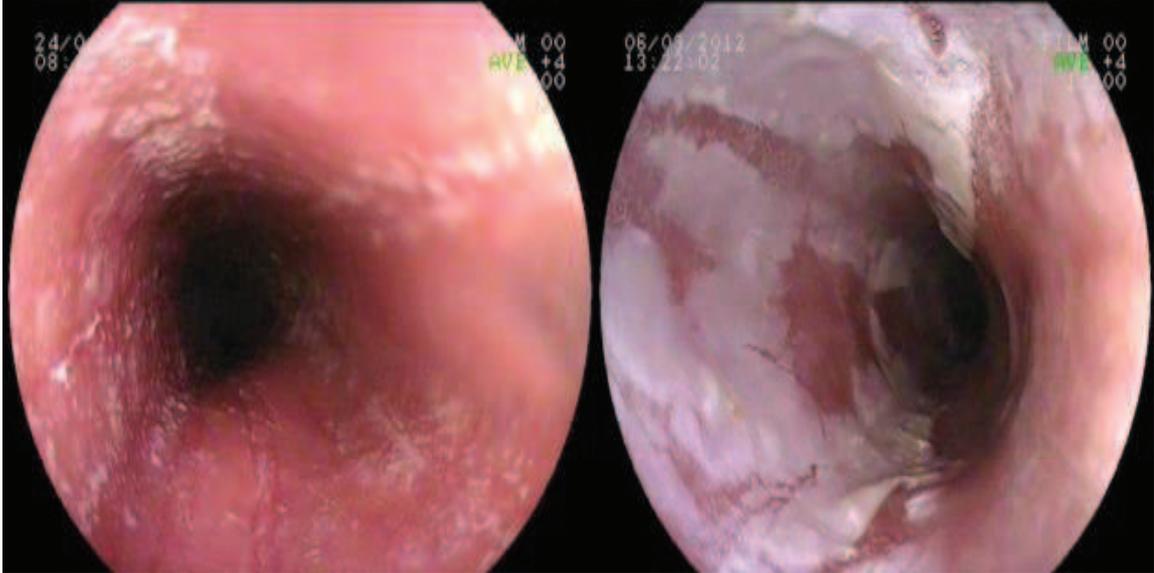


Figura 6 - 20 ECGA / Grumos.
Fonte: acervo do autor, 2016.

Figura 7 - 35 ECGA / Placas.
Fonte: acervo do autor, 2016.

LESE tipo 3: Lesões esofágicas complexas, suspeitas de Ee com estenose, pólipos ou úlceras.

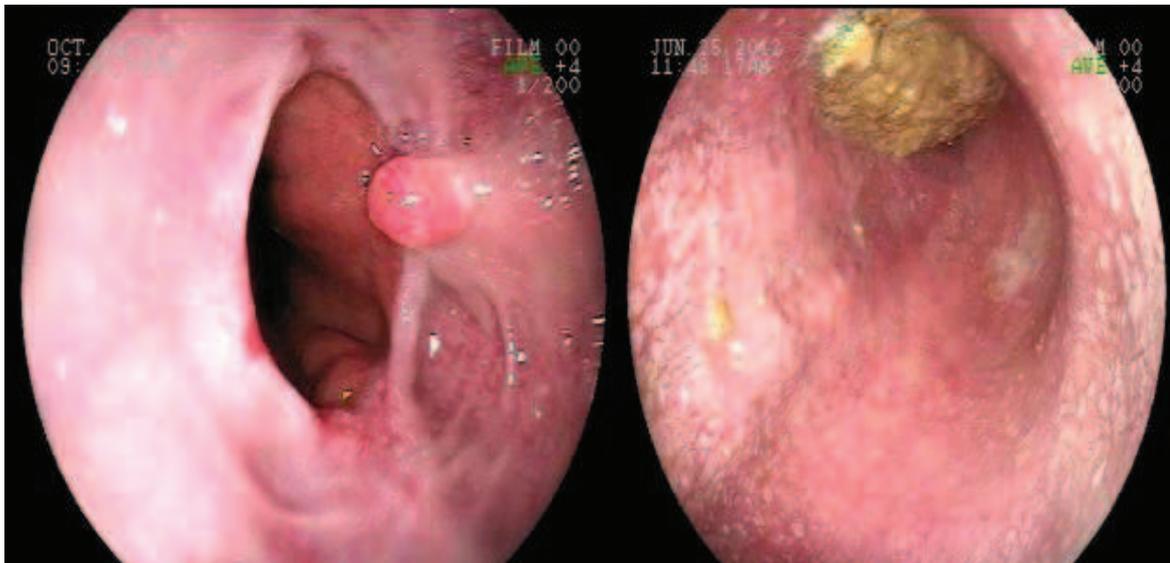


Figura 8 - 30 ECGA/ estenose + pólipo.
Fonte: acervo do autor, 2016.

Figura 9 - 30 ECGA / estenose.
Fonte: acervo do autor, 2016.

5 RESULTADOS

5.1 RESULTADOS GLOBAIS

Foram realizadas 4.251 endoscopias no período de 01 de setembro de 2011 a 31 de agosto de 2013 e biópsias em 133 pacientes que apresentavam sintomas e/ou imagens sugestivas de LESE. Destes, 78 não apresentavam eosinófilos e foram excluídos do estudo. Foram incluídos na pesquisa 55 pacientes que apresentavam ECGA, significando uma incidência de 1,3% do total da população estudada e 41,4% dos casos suspeitos da doença. (Gráfico 1).

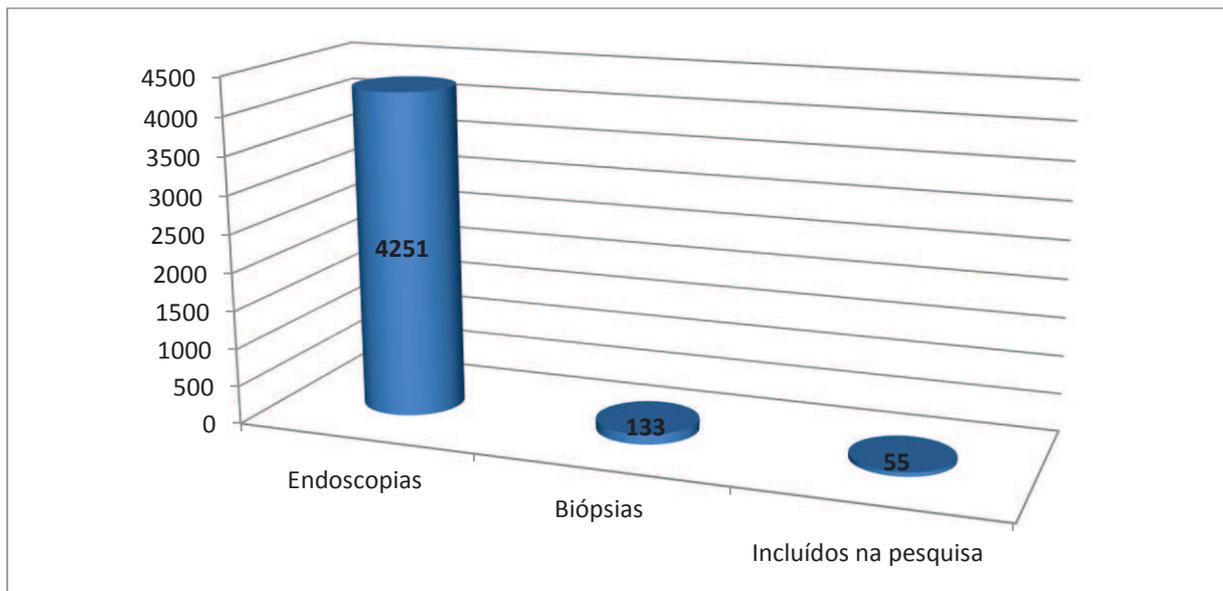


Gráfico 1 - População global da pesquisa.
Fonte: elaborado pelo autor, 2016.

Dos 55, 21 (38,2%) possuíam de 1 a 4 ECGA, denominado Grupo A (GA); 10 (18,2%) pacientes apresentavam entre 5 e 14 ECGA, denominado Grupo B (GB) e 24 (43,6%) pacientes com 15 ou mais ECGA, denominado Grupo C (GC), conforme demonstrado no gráfico 2.

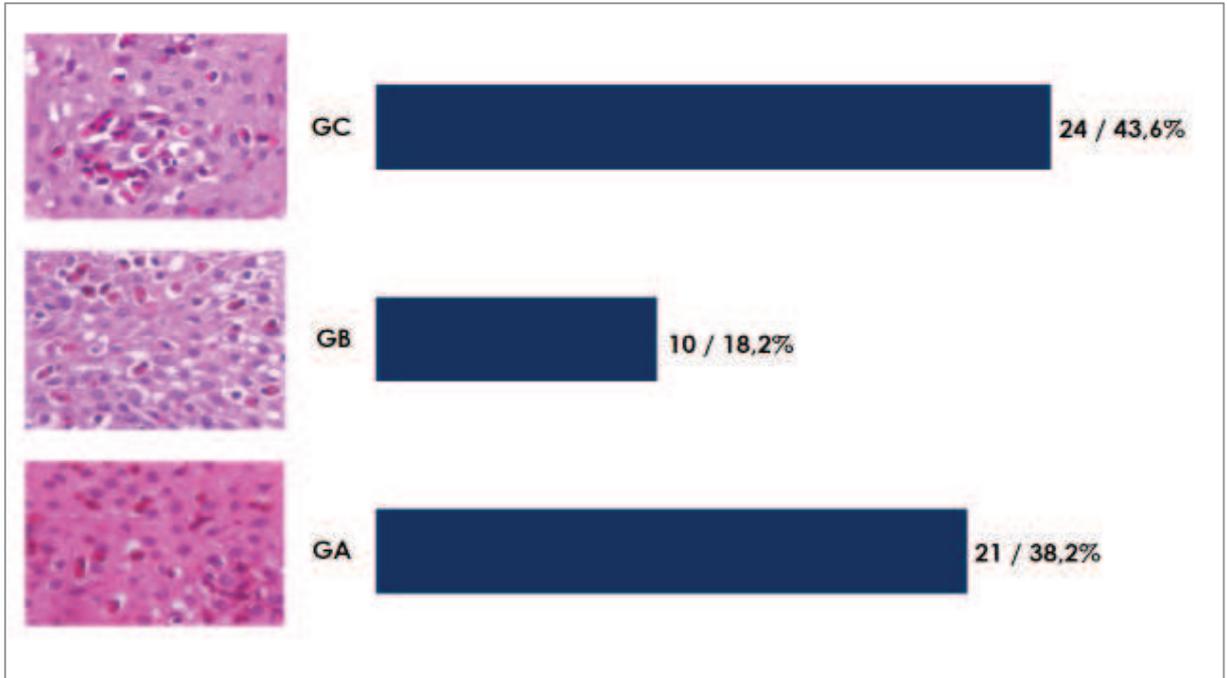


Gráfico 2 - Distribuição dos casos conforme histologia.
Fonte: elaborado pelo autor, 2016.

Quanto ao gênero, 43 (78,2%) foram masculinos e 12 (21,1%) femininos, conforme apresentado no gráfico 3.

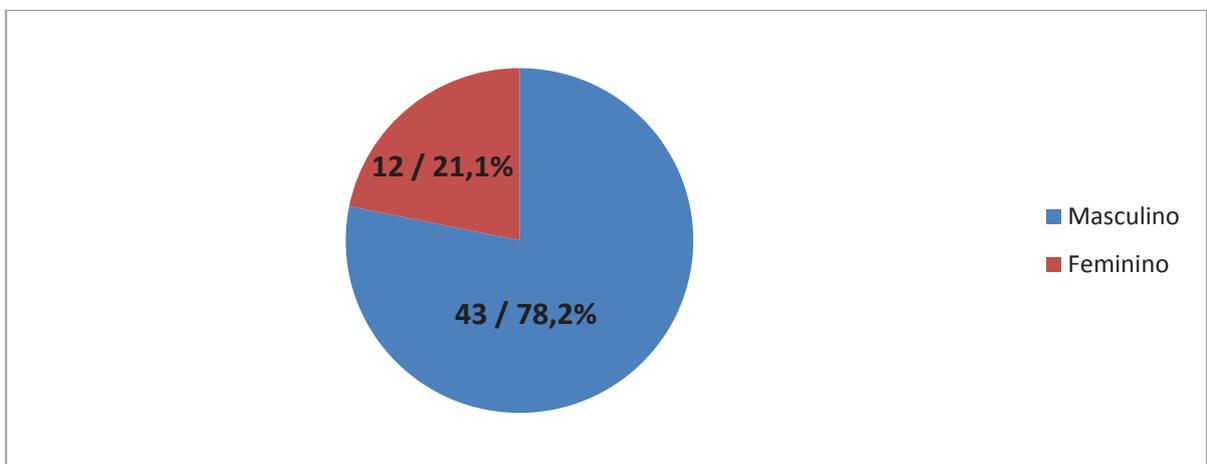


Gráfico 3 - Distribuição por gênero.
Fonte: elaborado pelo autor, 2016.

A idade variou de 19 a 70 anos com mediana de 40 anos e desvio padrão de 12,59. Todos os pacientes incluídos são de origem europeia (italianos, alemães e poloneses).

Os sintomas mais frequentes foram azia em (28) 50,9% dos pacientes, impactação alimentar (27) 49,1%, dor retroesternal (17) 32,4%, soluços (3) 5,5%, vômitos (2) 3,3% e náuseas (1) 1,8%. (Gráfico 4).

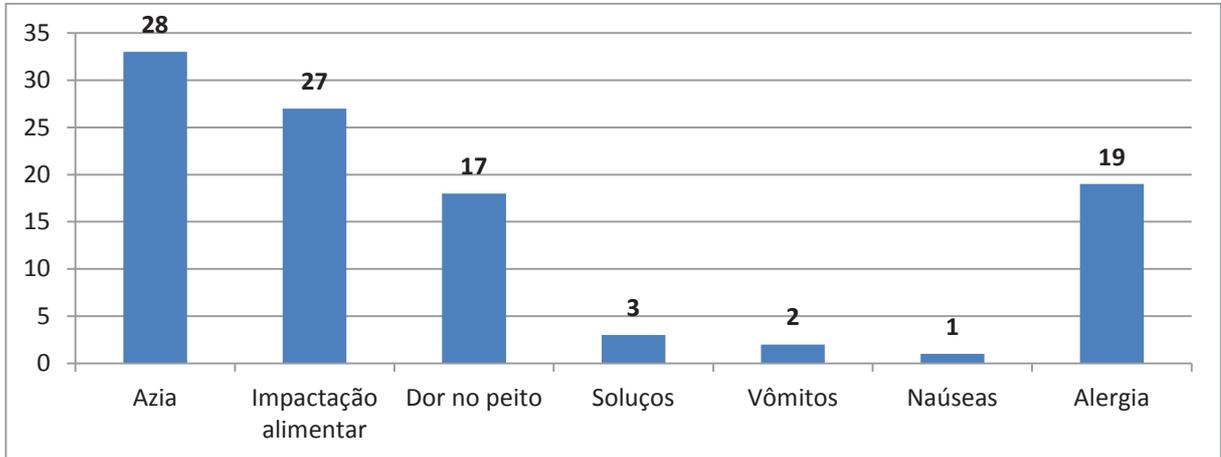


Gráfico 4 – Sintomas referidos pelos pacientes.
Fonte: elaborado pelo autor, 2016.

Em 19 casos (34,5%) houve relato de doença alérgica associada, como asma, rinite, alergia cutânea ou alimentar (gráfico 4). Em um caso houve associação com psoríase, um caso com acalasia e seis casos com monilíase esofágica. Dos seis casos com monilíase, cinco eram LESE 2, um LESE 3 e quatro pertenciam ao GA e dois ao GC.

De acordo com a classificação proposta, encontrou-se 6 (10,9%) pacientes com LESE 0, 20 (36,4%) com LESE 1, 20 (36,4%) com LESE 2 e 9 (16,4%) com LESE 3. (Gráfico 5).

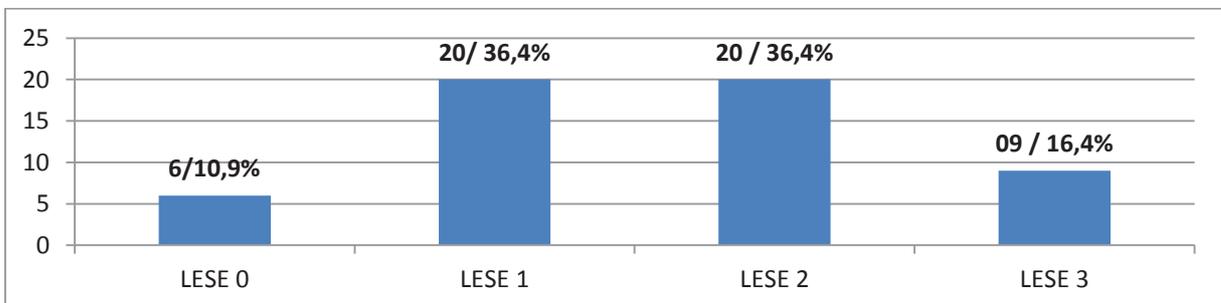


Gráfico 5 - Distribuição dos pacientes conforme a classificação endoscópica proposta.
Fonte: elaborado pelo autor, 2016.

Na análise das diferentes LESES por grupo observou-se a seguinte distribuição: no GA com quatro (19,1%) casos de LESE 0, cinco (23,8%) de LESE 1, dez (47,6%) de LESE 2 e dois (9,5%) de LESE 3; no GB com zero casos de LESE 0, seis (60%) de LESE 1, dois (20%) de LESE 2 e dois (20%) de LESE 3; no GC com dois (8,3%) de LESE 0, nove (37,5%) de LESE 1, oito (33,3%) de LESE 2 e cinco (20,8%) de LESE 3, conforme mostra o gráfico 6.

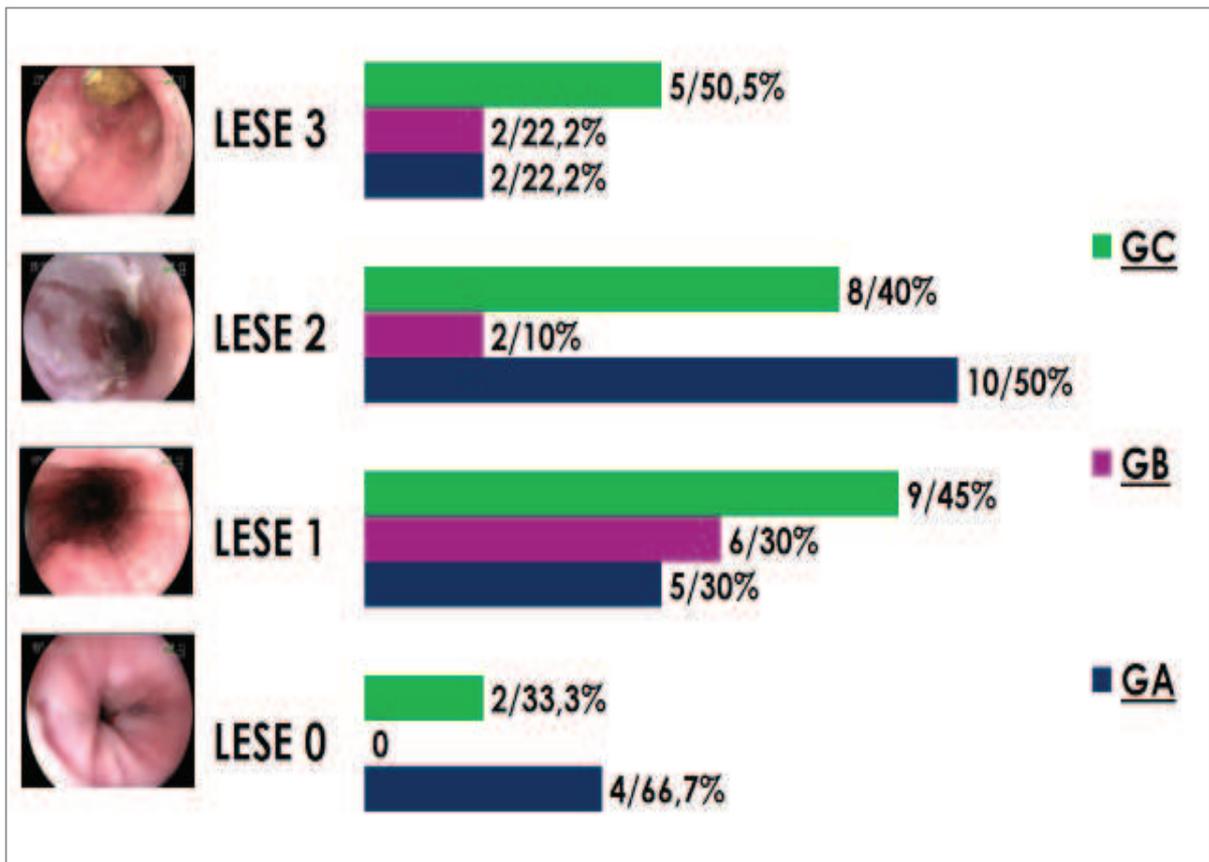


Gráfico 6 - Comparação entre LESE e quantidade de ECGA.
Fonte: elaborado pelo autor, 2016.

5.2 RESULTADOS ESPECÍFICOS

5.2.1 Resultados conforme a classificação endoscópica LESE

LESE 0:

A. Epidemiologia: Neste grupo encontrou-se seis pacientes sem alterações endoscópicas compatíveis com eosinofilia esofágica, denominado LESE 0. Destes, cinco (83,3%) eram do sexo masculino e um (16,7%) do sexo feminino. Com relação à idade, a mediana foi de 42, com desvio padrão de 14,1.

B. Clínica: O sintoma mais referido foi azia em cinco (83,3%) casos, seguido de impactação alimentar em quatro (66,6%) casos e dor no peito em um (16,6%) caso. Dois (33,3%) pacientes referiam rinite alérgica. (Gráfico 7).

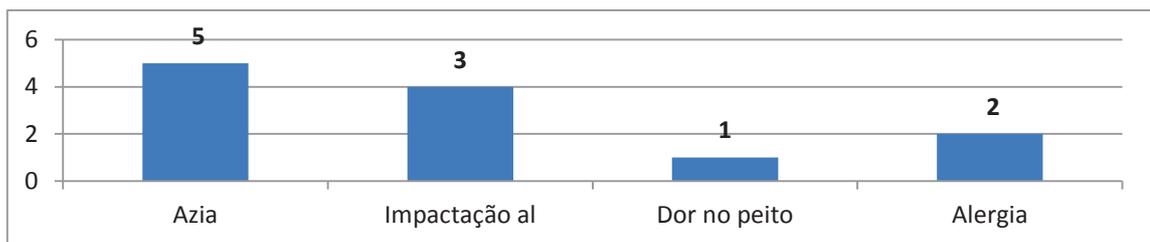


Gráfico 7 - LESE 0 / Sintomas referidos pelos pacientes.
Fonte: elaborado pelo autor, 2016.

C. Histologia: Observou-se que quatro (66,7%) pacientes encontram-se no GA e dois (33,3%) no GC. A Média de ECGA neste grupo foi de 10,16. (Gráfico 8).

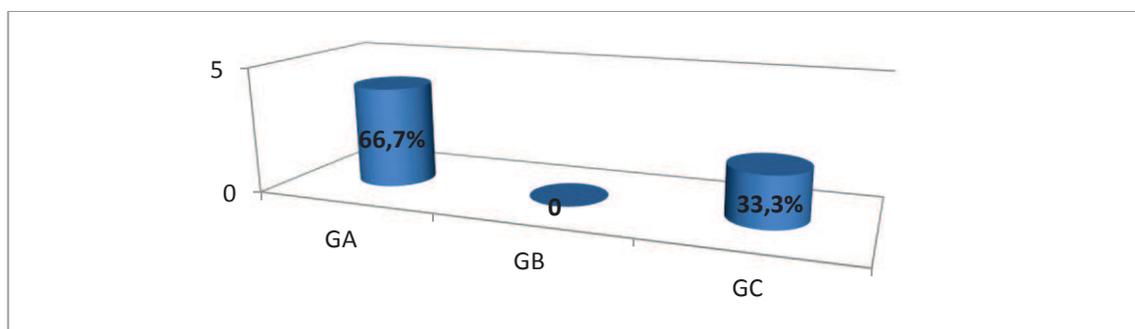


Gráfico 8 - Comparação do grupo LESE 0 com histologia.
Fonte: elaborado pelo autor, 2016.

LESE 1:

A. Epidemiologia: Neste grupo foram incluídos 20 pacientes com alterações endoscópicas compatíveis. 17 (85%) pertenciam ao gênero masculino e três (15%) ao feminino. Com relação à idade, a mediana de 35, com desvio padrão de 9,2.

B. Clínica: O sintoma mais frequente foi impactação alimentar com 11 (55%) casos e azia, também com 11 casos. Sete pacientes referiam dor no peito (35%). Observou-se algum tipo de doença alérgica em nove (45%) pacientes, cinco com rinite alérgica, dois com asma, um com alergia cutânea e um com alergia alimentar. (Gráfico 9).

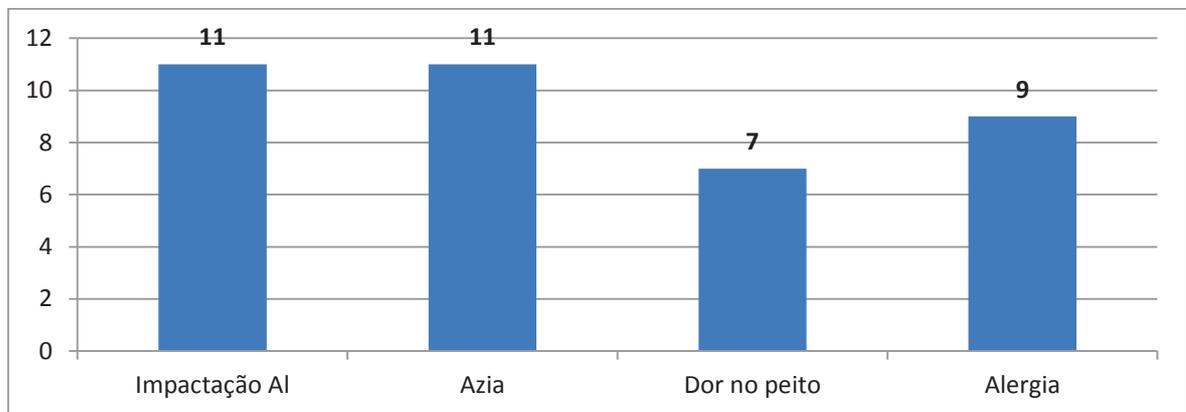


Gráfico 9 - LESE 1 / Sintomas.
Fonte: elaborado pelo autor, 2016

C. Histologia: Identificou-se que cinco (25%) casos encontravam-se no GA, seis GB (30%) e nove (45%) no GC. A média de ECGA neste grupo foi de 12,25. (Gráfico 10).

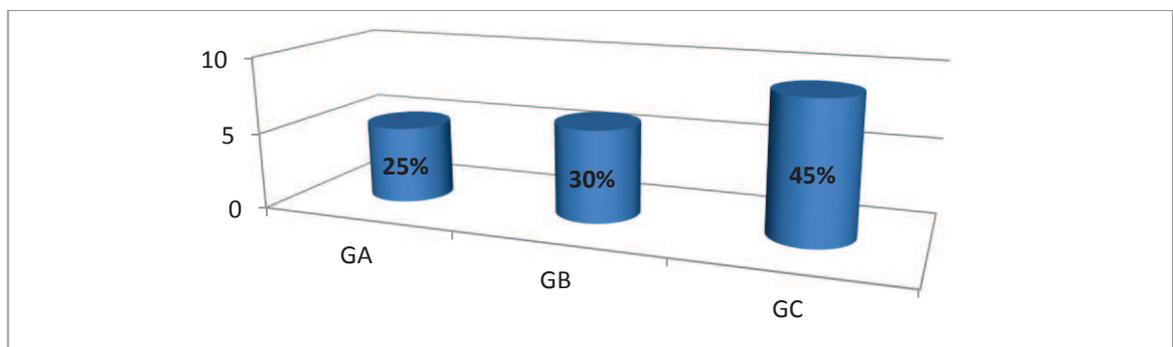


Gráfico 10 - Comparação do grupo LESE 1 com histologia.
Fonte: elaborado pelo autor, 2016.

LESE 2:

A. Epidemiologia: Neste grupo encontraram-se 20 pacientes. 15 (75%) pertenciam ao sexo masculino e cinco (25%) ao feminino. Com relação à idade, a mediana foi de 45, com desvio padrão de 17,01.

B. Clínica: O sintoma mais referido foi azia em 10 casos, seguido de dor no peito em seis casos, impactação alimentar em cinco casos, dispepsia um caso, soluço um caso e eructação com um caso. Observou-se algum tipo de doença alérgica em cinco pacientes, sendo que dois referiam rinite alérgica, um asma, um alergia cutânea e um alergia alimentar. (Gráfico 11).

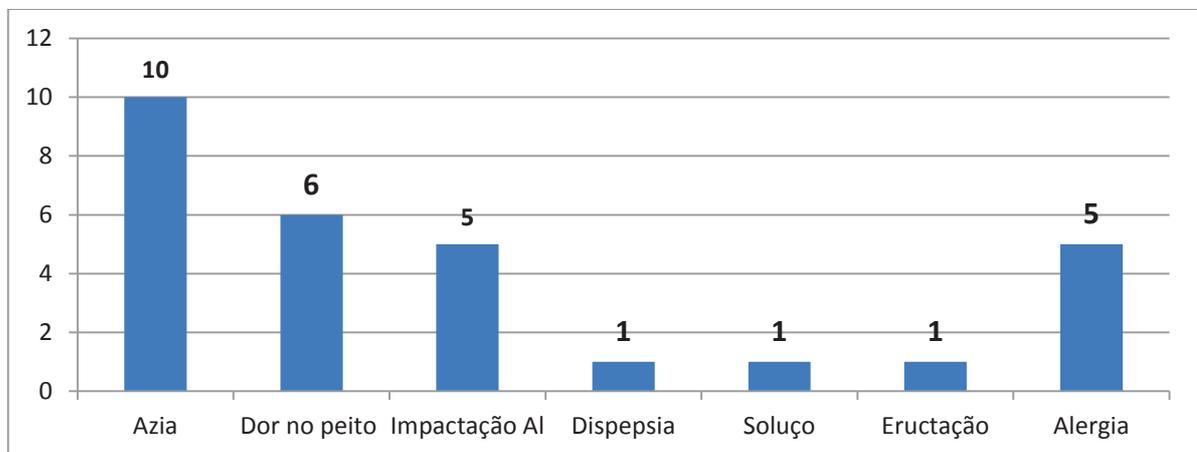


Gráfico 11 - LESE 2 / Sintomas referidos pelos pacientes.
Fonte: elaborado pelo autor, 2016.

C. Histologia: Identificou-se que dez (50%) pacientes deste grupo encontravam-se no GA, dois (10%) no GB e oito (40%) no GC. A média de ECGA calculada foi de 11,75. (Gráfico 12).

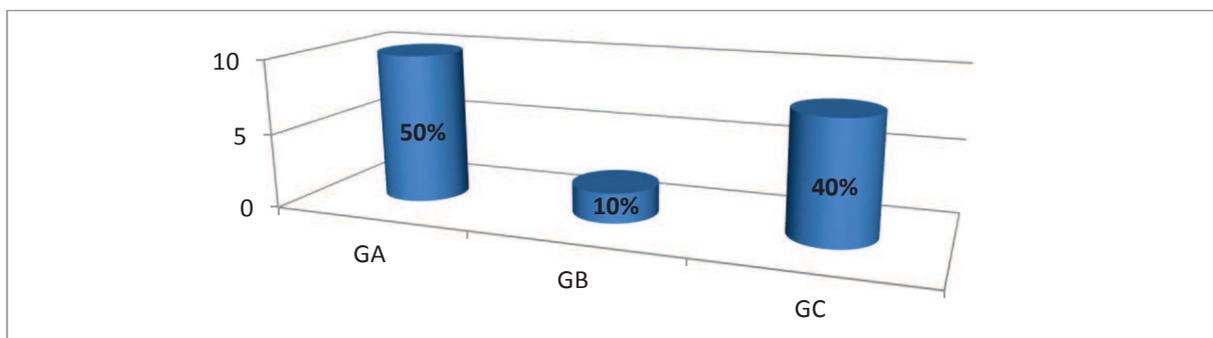


Gráfico 12 - Comparação do grupo LESE 2 com histologia.
Fonte: elaborado pelo autor, 2016.

LESE 3:

A. Epidemiologia: Neste grupo encontraram-se nove pacientes, três (33,3%) do sexo masculino e seis (66,7%) do sexo feminino. Com relação à idade, a mediana foi de 41, com desvio padrão de 9.02.

B. Clínica: O sintoma mais referido foi de impactação alimentar em oito casos, seguido de dor no peito em 3 casos, azia em 2 casos e 1 caso de soluço. Dois pacientes referiram rinite alérgica e um alergia cutânea. (Gráfico 13).

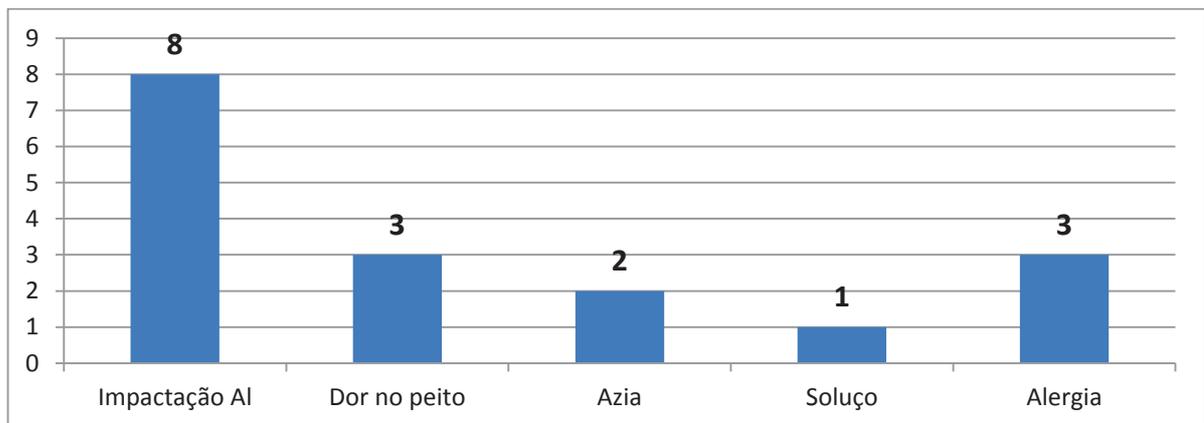


Gráfico 13 - LESE 3 / Sintomas referidos pelos pacientes.
Fonte: elaborado pelo autor, 2016.

C. Histologia: Observou-se que dois pacientes deste grupo encontravam-se no GA, dois (22,2%) no GB (22,2%) e cinco (55,6%) GC. A média de ECGA calculada foi de 17,66. (Gráfico 14).

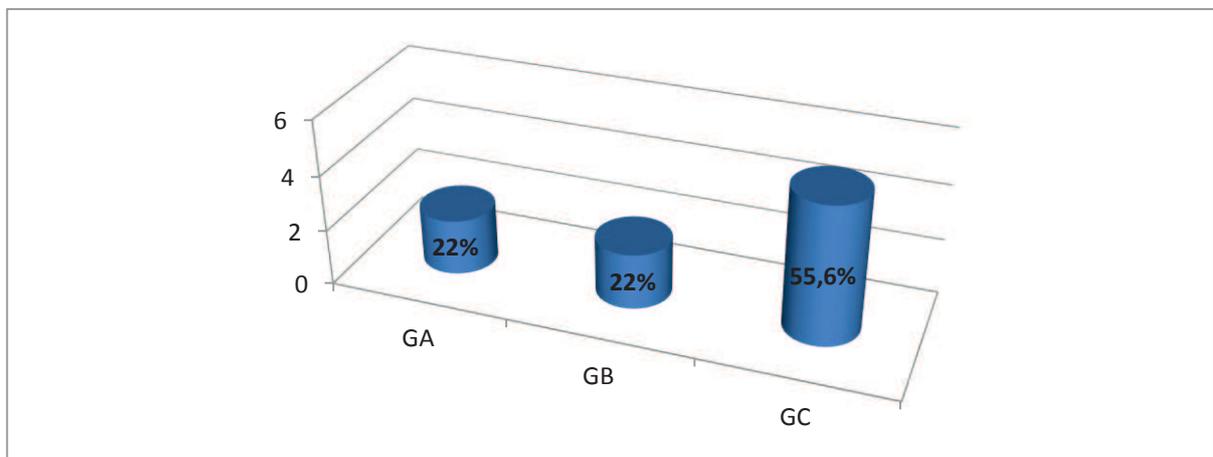


Gráfico 14 - Comparação do grupo LESE 3 com histologia.
Fonte: elaborado pelo autor, 2016.

5.2.2 Resultados conforme eosinofilia

Grupo A (menos que 5 ECGA):

A. Números de pacientes: neste grupo foram encontrados 21 pacientes.

B. Clínica: O sintoma mais frequente foi azia em 17 casos, seguido por impactação alimentar em quatro pacientes, dor no peito também em quatro pacientes, um caso de soluço e um de dispepsia, conforme apresentado no gráfico 15.

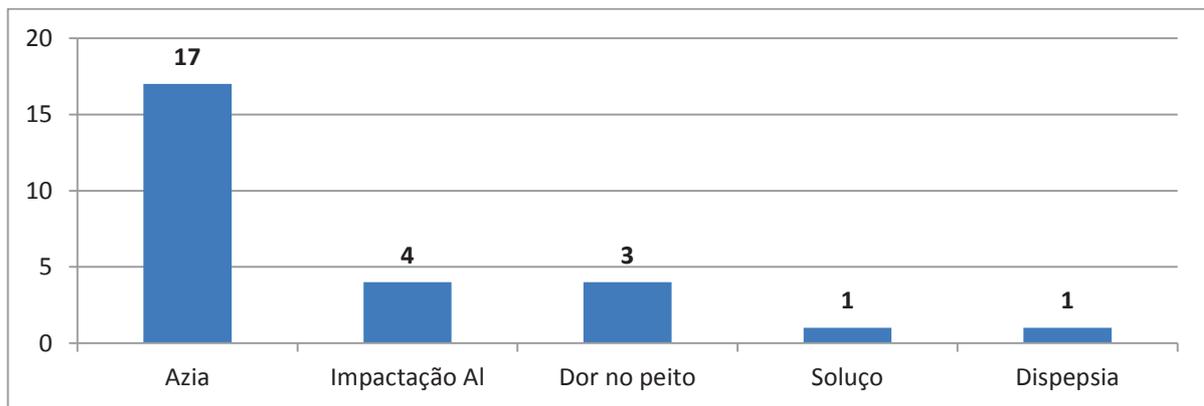


Gráfico 15 - Grupo A / Sintomas referidos pelos pacientes.
Fonte: elaborado pelo autor, 2016.

C. Achados endoscópicos: Observou-se que quatro (19%) pacientes não apresentavam alterações endoscópicas (LESE 0). Cinco (23,8%) apresentavam alterações compatíveis com LESE 1, dez (47,6%) com LESE 2 e dois (9,5%) com LESE 3. (Gráfico 16).

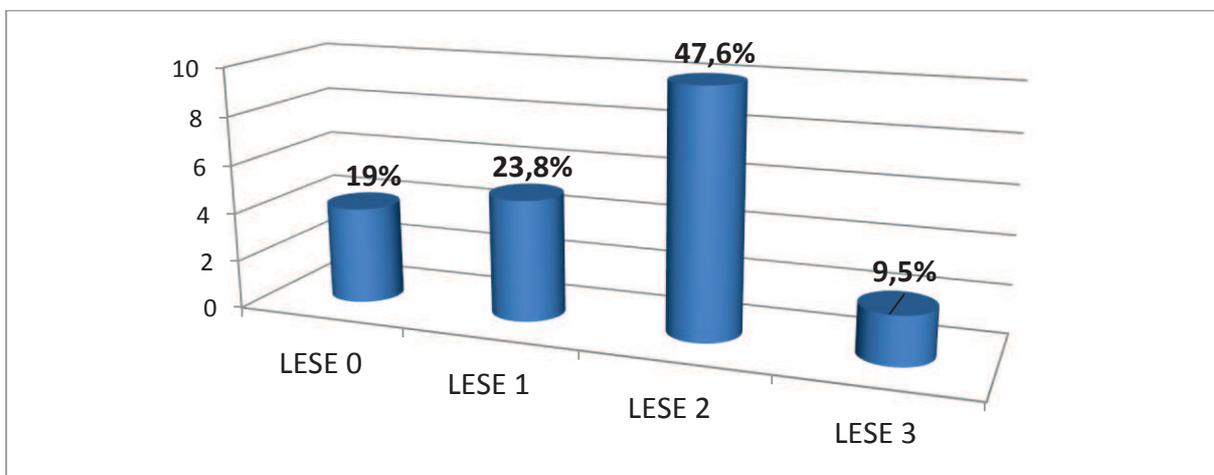


Gráfico 16 - Comparação do GA com LESE.
Fonte: elaborado pelo autor, 2016.

Grupo B (entre 5 e 14 ECGA)

A. Número de pacientes: Neste grupo foram encontrados 10 pacientes.

B. Clínica: O sintoma mais referido neste grupo foi impactação alimentar em seis casos, assim como a azia também foi referida por seis pacientes e dois com dor no peito. Quatro pacientes eram portadores de algum tipo de alergia. (Gráfico 17).

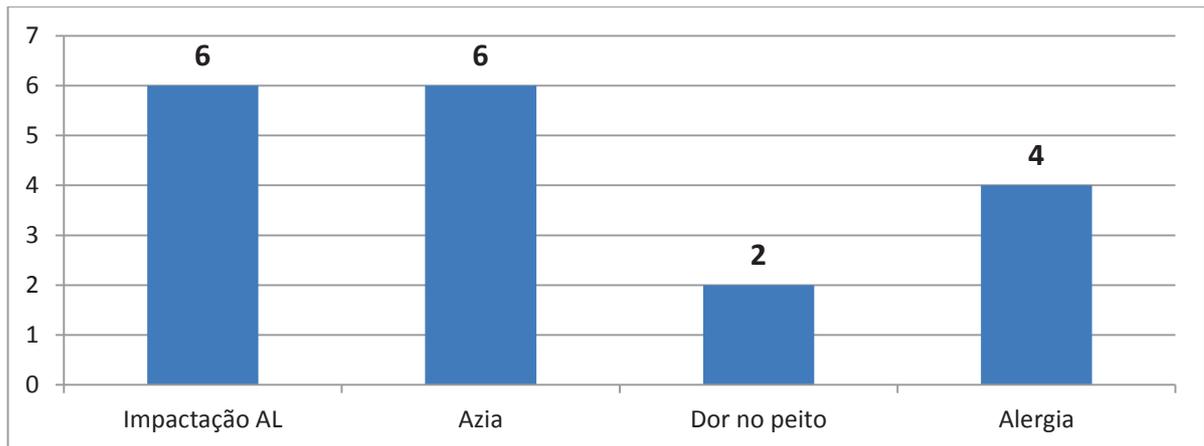


Gráfico 17 - Grupo B / Sintomas.
Fonte: elaborado pelo autor, 2016.

C. Achados endoscópicos: Identificou-se neste grupo seis (60%) pacientes com LESE 1, dois (20%) com LESE 2 e dois (20%) com LESE 3. Não se encontrou pacientes com LESE 0, conforme gráfico 18.

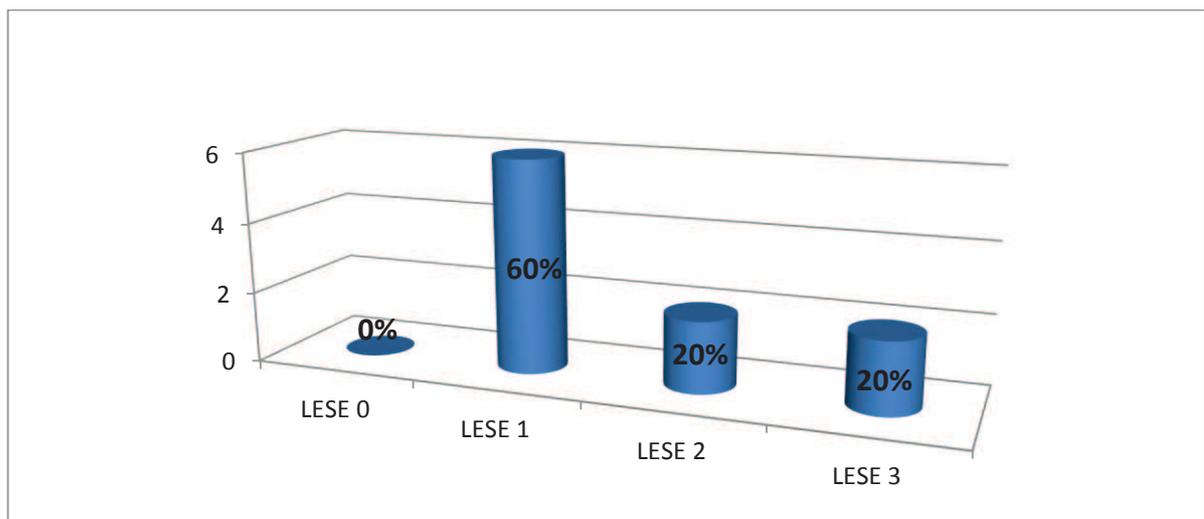


Gráfico 18 - Comparação entre GB e LESE.
Fonte: elaborado pelo autor, 2016.

Grupo C: (15 ou mais ECGA)

A. Número de pacientes: Encontrou-se 24 pacientes neste grupo.

B. Clínica: Com relação aos sintomas referidos por este grupo, 17 pacientes referiram impactação alimentar, 12 dores no peito, 5 azia, dois soluços e dois eructação. 15 pacientes referiram algum tipo de alergia. (Gráfico 19).

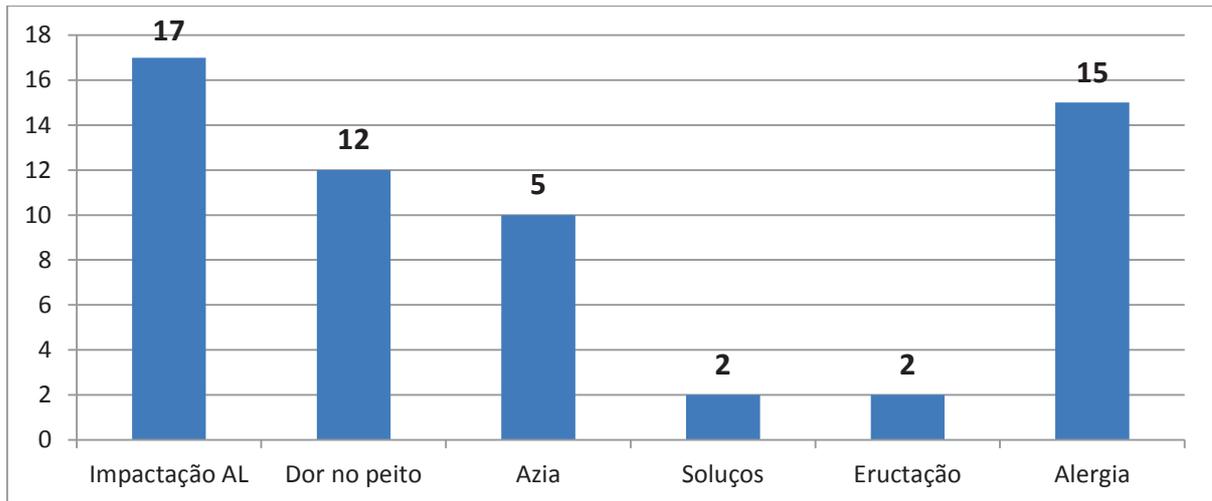


Gráfico 19 - Grupo C / Sintomas.
Fonte: elaborado pelo autor, 2016.

C. Achados endoscópicos: Identificou-se neste grupo dois (8,3%) COM LESE 0, nove (37,5%) com LESE 1, oito (33,3%) com LESE 2 e cinco (20,8%) com LESE 3. (Gráfico 20).

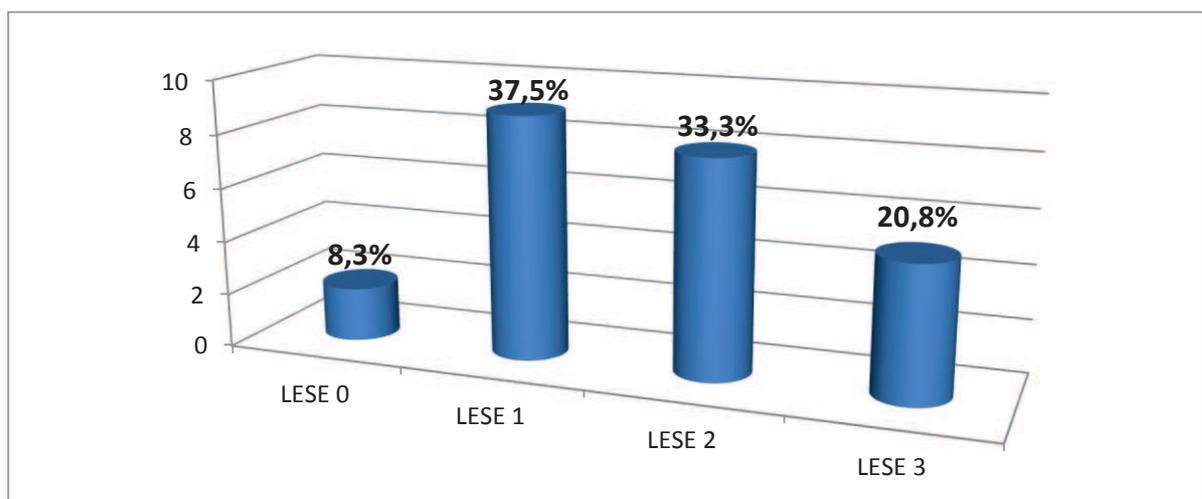


Gráfico 20 - Comparação entre GC e LESE.
Fonte: elaborado pelo autor, 2016.

As tabelas 1,2 e 3 demonstram uma visão geral da relação entres Grupos endoscópicos, histológicos e sintomas.

Tabela 1 - LESE x Grupos histológicos.

	LESE 0	LESE 1	LESE 2	LESE 3	Total
Grupo A	4	5	10	2	21
Grupo B	0	6	2	2	10
Grupo C	2	9	8	5	24
Total	6	20	20	9	55

Fonte: elaborado pelo autor, 2016.

Tabela 2 - LESE x Sintomas.

LESE	Azia	Impactação	Dor no peito	Alergia
0	5	3	1	2
1	11	11	7	9
2	10	5	6	5
3	2	8	3	3
Total	28	27	17	19

Fonte: elaborado pelo autor, 2016.

Tabela 3 - Grupos histológicos x Sintomas.

	Azia	Impactação	Dor no peito	Alergia
Grupo A	17	4	3	0
Grupo B	6	6	2	4
Grupo C	5	17	12	15
Total	28	27	17	19

Fonte: elaborado pelo autor, 2016.

6 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS RESULTADOS

Para possibilitar a análise estatística os grupos histológicos foram redefinidos. Os grupos A e B (com menos do que 15 ECGA) foram considerados **Grupo Alfa** e o grupo C (com 15 ou mais ECGA) foi considerado **Grupo Beta**.

No processo de análise foram utilizadas as variáveis LESE, grupos histológicos, gênero e os seguintes sintomas: azia, impactação alimentar, dor torácica à deglutição e alergia.

Ao cruzar os dados dos grupos histológicos Alfa e Beta com os grupos de classificação endoscópica (LESE 0,1,2 e 3), não se encontrou diferença significativa entre os grupos, com $p = 0,825$.

Quando a LESE é comparada ao gênero observou-se que o masculino predominou nos grupos endoscópico 0,1 e 2. Já no grupo LESE 3 o gênero feminino predominou com 66,7% dos casos. Houve significância estatística, com $p = 0,030$.

A azia foi infrequente no Grupo Beta, sendo que apenas 8,3% apresentavam o sintoma. No Grupo Alfa observou-se que 51,6% dos pacientes referiram azia. A diferença foi confirmada com $p = 0,001$.

Ao relacionar azia com a classificação endoscópica nota-se que 83,3% dos casos de LESE 0 estavam relacionados com o sintoma. A análise estatística demonstrou um resultado significativo com $p = 0,001$

Na avaliação da impactação alimentar observou-se que 70,8% dos pacientes do grupo beta referiam este sintoma, entretanto no grupo Alfa, o sintoma estava presente em apenas 35,5% dos casos. A análise estatística comprova que existe diferença significativa, com o $p = 0,009$

Ao relacionar a impactação alimentar com os grupos endoscópicos percebe-se a presença deste sintoma em 88,9% no grupo LESE 3. A análise estatística comprova que existe diferença significativa, com $p = 0,010$.

Na avaliação da presença ou não de alergia, percebe-se que apenas 6,5% do Grupo Alfa tem alergia, enquanto que tal doença foi relatada por 70,8% dos pacientes do grupo Beta, com $p < 0,001$.

Todos os dados supracitados podem ser visualizados de uma forma simples na tabela 4.

Tabela 4 - Análise estatística dos resultados.

VARIÁVEIS ESTUDADAS	SIGNIFICÂNCIA ESTATÍSTICA (<i>p</i>)
LESE X Grupos Histológicos.	$p = 0,825$
LESE X Gênero.	$p = 0,030$
Grupos Histológicos X Azia.	$p = 0,001$
LESE X Azia.	$p = 0,001$
Grupos Histológicos X Impactação alimentar	$p = 0,009$
LESE X Impactação alimentar	$p = 0,010$
Grupos Histológicos X Alergia	$p < 0,001$

Fonte: elaborado pelo autor, 2016.

7 DISCUSSÃO

A relevância da classificação proposta baseia-se na simplicidade da identificação e descrição endoscópica dos achados e no fato de que apenas duas biópsias direcionadas para as lesões podem ser suficientes para a realização do diagnóstico, não interferindo significativamente em custos e tempo de exame.

É importante salientar que o método endoscópico desta pesquisa utilizou equipamentos convencionais, sem necessidade do uso de magnificação ou corantes. Da mesma forma, o estudo histológico realizou-se com coloração e microscopia convencionais. Também não há necessidade de treinamento específico para o endoscopista, já que biópsias esofágicas são facilmente executadas por qualquer profissional habilitado na especialidade. Estas condições tornam a classificação proposta facilmente aplicável em qualquer centro de endoscopia.

Durante dois anos, investigou-se por endoscopia 4.251 pacientes e destes, 133 foram submetidos à biópsias por apresentarem quadro clínico e/ou achados endoscópicos compatíveis com LESE. Encontrou-se eosinófilos em 55, sendo que em 24 foram detectados 15 ou mais ECGA, corroborando o diagnóstico de Ee. Em publicação num centro de pesquisa canadense, em dez anos, encontrou-se 94 casos de Ee⁷⁷. Um estudo multicêntrico feito nos Estados Unidos, por 4 anos, determinou a prevalência da Ee no período em 56,7/100.000 habitantes⁷⁸. Já um artigo suíço de 2014 demonstrou em 20 anos 263 pacientes com Eo e destes 179 apresentavam critérios histológicos para Ee, demonstrando uma incidência de 6,3/100.000⁷⁹. Comparando os resultados desta pesquisa com as publicações citadas, observa-se que a prevalência da doença no presente estudo superou os números dos estudos suíço e canadense. Isto deve-se provavelmente à busca ativa da doença, estimulada pela classificação endoscópica proposta, que direciona as biópsias, aumentando o índice de diagnóstico.

Com relação à eosinofilia esofágica, o presente estudo encontrou 21 pacientes com 1 à 4 ECGA, e 10 com 5 à 14 ECGA, com um total de 31 casos sem o número mínimo de 15 eosinófilos suficientes para o diagnóstico de Ee. O Consenso do Colégio Americano de Gastroenterologia define que qualquer quantidade de eosinófilos no esôfago é anormal e a causa deve ser definida⁸⁰. Em um estudo chinês, onde foram

realizadas biópsias aleatórias em 1.021 endoscopias, encontrou-se eosinófilos em 67 pacientes (6,6%) e em apenas 4 (0,4%) foi confirmado o diagnóstico de Ee⁸¹. Nesta pesquisa observou-se que pacientes não contemplados pelo diagnóstico histológico de Ee, muitas vezes apresentavam quadro clínico compatível e/ou exame endoscópico com alterações clássicas. Estes pacientes, “órfãos” de diagnóstico, consequentemente não são submetidos à terapêutica adequada, pois o médico não se sente autorizado a oferecer tratamento, muitas vezes limitante no que se refere às dietas, ou com possíveis efeitos colaterais quando se adota corticoterapia. É um grupo considerável de pessoas, que merecem uma análise mais dedicada, e que certamente contribuem para o índice pequeno de detecção da doença em nosso meio.

Identificou-se 78,2% do sexo masculino e 21,8% do sexo feminino. A idade variou de 19 a 70 anos com média de 39,7 anos, todos de origem europeia (italianos, alemães e poloneses). Estes dados são compatíveis com estudo realizado na *MayoClinic*, com 477 adultos com eosinofilia esofágica, em que o perfil dos pacientes era de masculinos, da quarta década de vida e caucasianos⁸². A predominância global do gênero masculino concordou com a literatura, porém observou-se que esta relação inverteu-se no tipo endoscópico LESE 3, onde o gênero feminino predominou em dois terços dos pacientes. Não há esta relação citada na literatura, sendo necessário novos estudos para averiguação da real significância deste dado.

O sintoma mais relatado foi azia em 60% dos casos, podendo estar associado à DRGE ou tendo este como fator predisponente. Esta relação está referida na literatura⁸³. Postula-se que a azia seja um sintoma muito frequente, devido à concomitância de DRGE na população em geral e que este fato torna o esôfago mais sensível e susceptível à eosinofilia. Neste trabalho quem referiu azia encontrava-se principalmente no grupo histológico Alfa e no grupo endoscópico LESE 0, sugerindo que pacientes com endoscopia normal e com menos que 15 ECGA possivelmente possuem diagnóstico de DRGE.

Apesar de azia ter sido isoladamente mais citada pelos pacientes do estudo, observamos que, juntos, os dois principais sintomas típicos de Eo, impactação alimentar (49,1%) e dor torácica à deglutição (32,7%), foram mais referidos. A análise estatística evidenciou relação significativa entre impactação alimentar e os grupos LESE 3 e Beta, sugerindo a forte relação deste sintoma com esofagite Ee. Portanto a

impactação alimentar deve alertar o clínico e o endoscopista para a possibilidade deste diagnóstico.

Este padrão de sintomatologia é comparável à outras publicações⁸⁴.

Em 19 (42,42%) casos do total houve o relato de doença alérgica associada, como asma, rinite, alergia cutânea ou alimentar. No grupo com Ee a frequência foi de 70,8%. Há estudos relatando até 80% de desta associação⁸⁵. Em um caso houve associação com psoríase (sem relatos publicados), um com acalasia⁸⁶ e seis com monilíase esofágica, que tem sido citado como diagnóstico diferencial⁸⁷ ou complicação do tratamento⁸⁸ e não como doença concomitante. Contudo, apesar de quatro pacientes com monilíase possuírem menos de 5 ECGA, houveram dois pacientes que apresentavam mais do que 15 ECGA, determinando uma provável concomitância entre as patologias, não relatada na literatura. Não se identificou nestes dois casos o uso prévio de corticoides, mas sim o sintoma de impactação alimentar, podendo sugerir que houvesse estase residual de comida no esôfago, favorecendo o desenvolvimento da infecção fúngica.

Na análise das diferentes LESES por grupo observou-se um maior número de exames normais (LESE 0) nos pacientes com 1-4 ECGA (Grupo A). Também fica evidente que nos pacientes com 15 ECGA ou mais (Grupo C), houve maior incidência de casos complexos (LESE 3). Em estudo realizado por Hirano e colaboradores, não houve correlação estatisticamente significativa entre achados endoscópicos e alterações histológicas⁸⁹. Os resultados aqui observados sugerem que os achados endoscópicos por si só não são suficientes para que se confirme o diagnóstico de Ee, pois dezessete pacientes apresentaram alguma alteração endoscópica sugestiva, mas com histologia demonstrando menos que 5 ECGA. Tal fato é semelhante a outras publicações, em que os autores afirmam que somente os achados endoscópicos não são confiáveis para definir diagnóstico e tratamento^{90, 91}.

Observou-se ainda que dados histológicos parecem não ser um parâmetro sempre fiel quando comparada aos achados endoscópicos e/ou clínicos. No Grupo A, apesar da baixa eosinofilia, identificou-se 23,8% de pacientes com sintomas típicos como impactação alimentar e dor no peito ao deglutir. Também se notou neste grupo que 81% dos pacientes apresentavam alguma alteração endoscópica compatível com LESE 1,2 ou 3. É possível existirem indivíduos que realmente apresentem a Ee, mas que por algum motivo (uso de corticoide, IBP ou degranulação intensa dos

eosinófilos), no momento do exame, não apresentam o número suficiente de eosinófilos para a confirmação do diagnóstico. Já em outros casos, nota-se que pacientes com eosinofilia exuberante (Ee) apresentam alterações endoscópicas discretas ou até mesmo endoscopia normal. Alguns estudos também demonstraram estas situações de ocasionais discordâncias entre clínica, endoscopia e histologia na Ee^{92,93}.

Realizou-se uma de revisão de prontuários na mesma clínica de endoscopia e no mesmo laboratório de patologia, onde foi feita a atual pesquisa, buscando-se o diagnóstico de Ee. Observou-se que, no período de 24 meses anteriores, realizou-se endoscopia digestiva alta em 4.332 pacientes, número semelhante ao estudo presente, sendo feito o diagnóstico de Ee em apenas dois pacientes, com 17 e 22 ECGA respectivamente. Este fato demonstra como é importante a padronização do método de investigação da Ee, seja por meio de uma classificação endoscópica que induza o endoscopista a realizar biópsias, seja pela padronização de biópsias dirigidas às lesões endoscópicas e ainda pela informação ao patologista na busca de eosinófilos em campo de grande aumento^{76,94}.

Adotou-se como padrão a realização de duas biópsias direcionadas às lesões sugestivas de eosinofilia. É uma conduta inovadora em adultos, já que no passado realizava-se duas biópsias no terço distal, em crianças com endoscopia normal e hoje recomenda-se cinco ou mais biópsias aleatórias em todos os segmentos⁹¹. É possível que se pudesse encontrar mais eosinófilos nos pacientes do Grupo Alfa, caso fossem coletadas cinco amostras, pois existem estudos que relacionam a positividade do diagnóstico com o número maior de biópsias⁹⁵. Entretanto observou-se que biópsias direcionadas às lesões podem ter uma sensibilidade maior, de acordo com os resultados encontrados, além de não interferir significativamente em tempo e custo do exame endoscópico. Contudo, este fato deve ser melhor avaliado com estudos comparando duas biópsias direcionadas com mais amostras coletadas de modo aleatório.

Ficou claro a importância da sequência “clínica, endoscopia, histologia” para o diagnóstico da doença em questão. O clínico precisa ter um alto índice de suspeição frente aos sintomas mais frequentes desta doença, para informar ao endoscopista. O endoscopista recebendo o paciente, com estas queixas ou frente à LESE, deve realizar biópsias e transmitir informações adequadas ao patologista, que então

realizará a contagem de ECGA. A quebra de apenas um destes elos seria suficiente para a perda do diagnóstico, fato responsável pela provável situação de subdiagnóstico que encontra-se a Ee no nosso país.

Após a realização desta pesquisa ficou evidente que a doença eosinofílica do esôfago é pouco estudada e conseqüentemente pouco identificada no Brasil e no continente sul-americano, evidenciado pelas escassas publicações em periódicos indexados. Não é conhecido a real prevalência da Eo neste meio, mas pode-se afirmar que o número de pessoas sem abordagem terapêutica adequada é significativo, devido aos baixos índices de diagnóstico.

Esta classificação endoscópica pode ser sugerida à sociedade brasileira da especialidade, auxiliando os médicos à agir de maneira ativa no incremento da estatística da Eo, contribuindo para a inclusão de um número relevante de doentes em um diagnóstico adequado, além de possibilitar o conhecimento da real incidência da doença.

8 CONCLUSÕES

1. A sugestão do termo “Lesão Esofágica Sugestiva de Eosinofilia” (LESE) serviu para os propósitos do estudo e pode ser de uso prático na rotina endoscópica.

2. Os resultados demonstraram que a padronização endoscópica das lesões esofágicas sugestivas de eosinofilia, pela classificação proposta, baseada em sintomas e achados endoscópicos, estimula o médico endoscopista para a busca do diagnóstico, instigando-o a realizar biópsias direcionadas.

3. Os achados histológicos positivos para a Eosinofilia Esofágica com a realização de apenas duas biópsias direcionadas às lesões endoscópicas, foram adequadas para esta pesquisa.

4. Não houve correlação estatisticamente significativa entre achados endoscópicos e histológicos nesta série.

5. Observou-se relação estatisticamente significativa de azia nos grupos LESE 0 e Alfa, sugerindo DRGE, bem como de impactação alimentar com os grupos LESE 3 e Beta, sugerindo Esofagite Eosinofílica. Identificou-se correlação significativa entre condições alérgicas e Esofagite Eosinofílica.

9 REFERÊNCIAS

1. Potter JW, Saeian K, Staff D, Massey BT, Komorowski RA, Shaker R. et al. Eosinophilic esophagitis in adults: an emerging problem with unique esophageal features. *Gastrointest Endosc* 2004; 59:355 – 361.
2. Silva MC, Carlos AS, Montes CG, Zeitune JMR. Esofagite eosinofílica em adultos: revisão / Eosinophilic esophagitis: review. *RBM Rev. Bras. Med.* 2008 Set; 65(9):273-278.
3. Fey A, Kotze L M, Serapião M. Esofagite eosinofílica: revisão de literatura / Eosinophilic esophagitis: review. *ACM arq. catarin. med.* 2012 abr. mar. 41(2)
4. Dobbins JW, Sheahan DG, Behar J. Eosinophilic gastroenteritis with esophageal involvement. *Gastroenterology* 1977; 72:1312 – 1316.
5. Landres RT, Kuster GG, Strum WB. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology* 1978; 74:1298-1301.
6. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinic pathologic syndrome. *Dig Dis Sci* 1993; 38:109-116.
7. Vitellas KM, Bennett WF, Bova JG, Johson JC, Greenson JK, Caldwell JH. Radiographic manifestations of eosinophilic gastroenteritis. *Abdom Imaging* 1995; 20:406-413.
8. Ruchelli E, Wenner W, Voytec T, Brown K, Liacouras C. Severity of esophageal eosinophilia predicts response to conventional gastroesophageal reflux therapy. *Pediatr Dev Pathol* 1999; 2:15-18.
9. Faubion WA Jr., Perrault J, Burgart LJ, Zein NN, Clawson M, Freese DK. Treatment of eosiniphilic esophagitis with inhaled corticosteroids. *J Pediatr Gastroentrol Nutr.* 1998; 27:90-93.
10. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, Liacouras CA. The use of skin prick test and patch tests to identify causative foods in allergic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109:363-368.
11. Noel RJ, Putnam PE, Rothemberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med* 2004; 351: 940-941.
12. Desai TK, Stecevic V, Chang CH, Goldstein NS, Badizadegan K, Furuta GT. Association of eosinophilic inflammation with esophageal food impaction in adults. *Gastrointest Endosc* 2005; 61:785-801.

13. Straumann A, Spichtin HP, Grize L, Bucher KA, Beglinger C, Simon HU. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow up of 30 adults patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology* 2003; 125:1660 – 1669.
14. Basavaraju KP, Wong T. Eosinophilic oesophagitis: a common cause of dysphagia in young adults. *Int J Clin Pract* 2008; 62:1096-1097.
15. Remedios M, Campbell C, Jones DM, Kerlin P. Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings and response to treatment with fluticasone propionate. *Gastrointest Endosc* 2006; 63:3-12.
16. Quaglietta L, Coccorullo P, Miele E, Pascarella F, Troncone R, Straiano A. Eosinophilic oesophagitis and coeliac disease: is there an association? *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26:487-93.
17. Brown-Whitehorn TF, Spergel JM. The link between allergies and eosinophilic esophagitis: implications for management strategies. *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6:101-9.
18. Rothenberg ME. Biology and treatment of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2009; 137:1238-1249.
19. Nurko S, Furuta GT. Eosinophilic esophagitis (review). *GI motility online*. 2006: 16 may.
20. Furuta G T, Liacouras C A, Collins M H, Gupta S K, Justinich C, Putnam P E, ... & First International Gastrointestinal Eosinophil Research Symposium (FIGERS) Subcommittees. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment: sponsored by the American Gastroenterological Association (AGA) Institute and North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Gastroenterology*, 2007; 133(4): 1342-1363.
21. Atkins D, Kramer R, Capocelli K, Lovell M, Furuta GT. Eosinophilic esophagitis: the newest esophageal inflammatory disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6:267-278.
22. Lucendo AJ, Gonzalez-Castillo S, Guagnozzi D, Yague-Compadre JL, Arias A. Eosinophilic esophagitis: Current aspects of a recently recognized disease. *Gastroenterology Research* 2010; 3:52-64.
23. Lucendo-Villarin AJ. Eosinophilic esophagitis – clinical manifestations, diagnosis and treatment. *Rev Esp Enferm Dig* 2009; 101:49-54.
24. Katzka DA. Demographic data and symptoms of eosinophilic esophagitis in adults. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008; 18:25-32.

25. Mackenzie SH, Go M, Chadwick B, Thomas K, Fang J, Kuwada S, et al. Eosinophilic oesophagitis in patients presenting with dysphagia – a prospective analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 28:1140-1146.
26. Gonsalves N, Policarpio-Nicolas M, Zhang Q, Rao MS, Hirano I. Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2006; 64:313-319.
27. Spergel JM, Shuker M. Nutritional management of eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008; 18:179-194.
28. Fox VL, Nurko S, Furuta GT. Eosinophilic esophagitis: it's not just kid's stuff. *Gastrointest Endosc* 2002; 56:260-270.
29. Putnam PE, Noel RJ, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med*. 2004 Aug 26;351(9):940-1.
30. Lucendo AJ, Pascual-Turrion JM, Navarro M, Comas C, Castillo P, Letran A. et al. Endoscopic, bioptic, and manometric findings in eosinophilic esophagitis before and after steroid therapy: a case series. *Endoscopy* 2007; 39:765-771.
31. Kirsch R, Bokhary R, Marcon MA, Cutz E. Activated mucosal mast cells differentiate eosinophilic (allergic) esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44(1):20-26.
32. Pacha SF, Di Baise JK, Kim HJ, De Petris G, Crowel MD, Fleischer DE. et al. Patients characteristics, clinical, endoscopic, and histologic findings in adult eosinophilic esophagitis: a case series and systematic review of a medical literature. *Dis Esophagus* 2007; 20:311-319.
33. Fox VL. Eosinophilic esophagitis: Endoscopic findings. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008; 18:45-57.
34. Straumann A, Conus S, Degen L, Felder S, Kummer M, Engel H. et al. Budesonide is effective in adolescent and adult patients with active eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2010; 139:1526.
35. Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Corkins MR. et al. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:165.
36. Stumphy J, Al-Zubeidi, Guerin L, Mitros F, Rahhal R. Observations on use of montelukast in pediatric eosinophilic esophagitis: insights for the future. *Dis Esophagus* 2011; 24:229-234.
37. Straumann A, Conus S, Grzonka P, Kita H, Kephart G, Bussmann C. et al. Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic esophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. *Gut* 2010; 59: 21-30.

38. Liacouras CA, Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis PA. et al. Eosinophilic esophagitis: update consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:3-20.
39. Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, Verma R, Mascarenhas M, Semeao E. et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 1198-1206.
40. Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Liacouras CA. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95:336.
41. Jung KW, Gundersen N, Kopacova J, Arora AS, Romero Y, Katzka D. et al. Occurrence and risk factors for complications after endoscopic dilation in eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* 2011; 73:15.
42. Hruz P, Straumann A, Bussmann C, Heer P, Simon HU, Zwahlen M. et al. Escalating incidence of eosinophilic esophagitis: a 20-year prospective population-based study in Olten County, Switzerland. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128:1349-1350.
43. Dellon ES. Epidemiology of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2014; 43:201-218.
44. Heltzer ML, Franciosi JP, Shuker M, Liacouras CA, Spergel JM. Demographic information for patients with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 01;119(1).
45. Chatham D, Cavender CP, Lieberman JA. Racial disparity in eosinophilic esophagitis from a single defined population. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014; 113:489-491.
46. Garcia-Zepeda EA, Rothenberg ME, Ownbey RT, Celestin J, Leder P, Luster AD. Human eotaxin is a specific chemoattractant for eosinophil cells and provides a new mechanism to explain tissue eosinophilia. *Nat Med* 1996; 2:449-456.
47. Epstein J, Warner JO. Recent advances in the pathophysiology and management of eosinophilic oesophagitis. *Clin Exp Allergy* 2014; 44:802-812.
48. Sgouros SN, Bergele C, Mantides A. Eosinophilic esophagitis in adults: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18:211-217.
49. Logemann JA, Larsen K. Oropharyngeal dysphagia: pathophysiology and diagnosis for the anniversary issue of Diseases of the Esophagus. *Dis Esophagus* 2012; 25:299-304.
50. Sato T, Lizuka T. *Color Atlas of Surgical Anatomy for Esophageal Cancer*. Springer Science & Business Media; 1992.

51. Sridhara S, Ravi K, Smyrk TC, Kita H, Kephart GM, Weiler CR. et al. Increased numbers of eosinophils, rather than only etiology, predict histologic changes in patients with esophageal eosinophilia. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10:735-741.
52. Niranjana R, Mavi P, Rayapudi M, Dynda S, Mishra A. Pathogenic role of mast cells in experimental eosinophilic esophagitis. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol* 2013; 304:G1087-G1094.
53. Van Rhijn BD, Van Ree R, Versteeg SA, Vlieg-Boerstra BJ, Sprickelman AB, Terreehorst I. et al. Birch pollen sensitization with cross-reactivity to food allergens predominates in adults with eosinophilic esophagitis. *Allergy* 2013; 68:1475-1481.
54. Mavi P, Rajavelu P, Rayapudi M, Paul RJ, Mishra A. Esophageal functional impairments in experimental eosinophilic esophagitis. *Am J of Physiol Gastrointest Liver Physiology*. 2012; 302:G1347-G1355.
55. Falk GW. Clinical presentation of eosinophilic esophagitis in adults. *Gastroenterol Clin North Am* 2014; 43:231-242.
56. Moawad FJ, Schoepfer AM, Safroneeva E, Ally MR, Chen YJ, Maydonovitch CL. et al. Eosinophilic oesophagitis and proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia have similar clinical, endoscopic and histological findings. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 39:603-608.
57. Beausoleil JL, Brown-Whitehorn T. Allergic and atopic features of children with eosinophilic esophagitis. In: *Eosinophilic Esophagitis*. [s.l.]:Humana Press; 2012. p.239-252.
58. Leiman DA, Falk GW. Endoscopic features of eosinophilic esophagitis. In: *Eosinophilic Esophagitis*. [s.l.]:Humana Press; 2012. p.165-175.
59. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, Furuta GT, Liacouras CA, Katzka DA. ACG clinical guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol* 2013; 108:679-692.
60. Cheng E, Winter HS, Spechler S. Relationship of eosinophilic esophagitis to gastroesophageal reflux. In: *Eosinophilic Esophagitis*. [s.l.]:Humana Press; 2012. p.135-146.
61. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108:308-328.
62. Cheng E, Zhang X, Huo X, Yu C, Zhang Q, Wang DH. et al. Omeprazole blocks eotaxin-3 expression by oesophageal squamous cells from patients with eosinophilic oesophagitis and GORD. *Gut* 2013; 62:824-832.
63. Rothenberg ME. Molecular, genetic, and cellular bases for treating eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2015; 148:1143-1157.

64. Blanchard C, Wang N, Rothenberg ME. Eosinophilic esophagitis: pathogenesis, genetics, and therapy. *J allergy Clin Immunol* 2006;118:1054-1059.
65. Molina-Infante J, Katzka DA, Gisbert JP. Review article: proton pump inhibitor therapy for suspected eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37:1157-1164.
66. Dellon ES, Sheikh A, Speck O, Woodward K, Whitlow AB, Hores JM. et al. Viscous topical is more effective than nebulized steroid therapy for patients with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2012; 143(2):321-324.
67. Dellon ES. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10:1066-1078.
68. Schlag C, Pfefferkorn S, Brockow K, Haller B, Slotta-Huspenia J, Schulz S. et al. Serum eosinophil cationic protein is superior to mast cell tryptase as marker for response to topical corticosteroid therapy in eosinophilic esophagitis. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48:600-606.
69. Muñoz Ortiz Édison, Juliao Baños Fabián. Eosinophilic esophagitis: Current status. *latreia [Internet]*. 2013 Jan [cited 2016 Apr 13]; 26(1): 54-66
70. Wolf WA, Jerath, MR, Sperry SL, Shaheen NJ, Dellon ES. Dietary elimination therapy is an effective option for adults with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014; 12:1272-1279.
71. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, Dias JA, Allen KJ, Murch SH. et al. Gastroenterology Committee. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol and Nutr* 2014; 58:107-118.
72. Bohm ME, Richter JE. Review article: Oesophageal dilation in adults with eosinophilic oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33:748-757.
73. Arias A, González-Cervera J, Tenias JM, Lucendo AJ.. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2014; 146:1639-1648.
74. Allen K J, & Heine R G. Eosinophilic oesophagitis: A paediatric update. *Journal of paediatrics and child health* 2015; 51(5), 512-514.
75. Straumann A. Eosinophilic esophagitis: Emerging therapies and future perspectives. *Gastroenterol Clin North Am* 2014; 43:385-394.
76. Kotze L, Fey A. Endoscopic classification of eosinophilic esofagitis. *Am J Gastroenterol* 2014; 109:S563.
77. Ohayon J. Pediatric eosinophilic esophagitis: a 10-year experience at a Canadian tertiary care centre. In: AAAAI Annual Meeting, march 4, San Diego CA. *Ann Allergy Asthma Immunol*; 2014.

78. Dellon ES, Jensen ET, Martin CF, Shaheen NJ, Kappelman MD. Prevalence of eosinophilic esophagitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12(4):589-596.
79. Giriens B, Yan P, Safroneeva E, Zwahlen M, Reinhard A, Nydegger A, et al. Escalating incidence of eosinophilic esophagitis in Canton of Vaud, Switzerland, 1993–2013: A population-based study. *Allergy* 2015; Dec;70(12):1633-9.
80. Ngo P, Furuta G T, Antonioli D A, & Fox V L. Eosinophils in the Esophagus—Peptic or Allergic Eosinophilic Esophagitis? Case Series of Three Patients with Esophageal Eosinophilia. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(7), 1666-1670.
81. Ma X, Xu Q, Zheng Y, Zhao Y, Lu J, Wang R, et al. Prevalence of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis in adults: a population-based endoscopic study in Shanghai, China. *Dig Dis Sci* 2015;Jun;60(6):1716-23.
82. Ravi K, Talley NJ, Smyrk TC, Katzka DA, Kryzer L, Romero Y, et al. Low grade esophageal eosinophilia in adults: an unrecognized part of the spectrum of eosinophilic esophagitis? *Dig Dis Sci* 2011; 56:1981-1986.
83. Boechat JL, Biccias B, Medrano B, Moore D. Eosinophilic esophagitis prevalence in adults with dysphagia or heartburn: preliminary results. *World Allergy Organ J*. 2015; 8(Suppl 1): A251.
84. Schoepfer A M, Straumann A, Panczak R, Coslovsky M, Kuehni C E, Maurer E, ... & Gonsalves N. Development and validation of a symptom-based activity index for adults with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2014; 147(6), 1255-1266.
85. Jiménez AC, Torrijos EG, Rodríguez RG, Brito FF, Segade JB, Bonilla PG, Pasadas FG. Demographic, clinical and allergological characteristics of eosinophilic esophagitis in a Spanish central region. *Allergol Immunopathol* 2014; 42:407-414.
86. Snyder D, Gonzalez Y, Venu M. A case of eosinophilic esophagitis with achalasia requiring myotomy. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: S236-S236.
87. Hori K, Watari J, Fukui H, Tanaka J, Tomita T, Sakurai J, et al. Do endoscopic features suggesting eosinophilic esophagitis represent histological eosinophilia? *Dig Endosc* 2014; 26:156-163.
88. Molina-Infante J, Lucendo AJ. Update on topical steroid therapy for eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Hepatol* 2015; Jun-Jul;38(6):388-97
89. Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. 2013 Apr;62(4):489-95.
90. Peery AF, Cao H, Dominik R, Shaheen NJ, Dellon ES. Variable reliability of endoscopic findings with white-light and narrow-band imaging for patients with suspected eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9:475-480.

91. Kim HP, Vance RB, Shaheen NJ, Dellon ES. The prevalence and diagnostic utility of endoscopic features of eosinophilic esophagitis: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10:988-996.
92. Müller S, Pühl S, Vieth M, Stolte M. Analysis of symptoms and endoscopic findings in 117 patients with histological diagnoses of eosinophilic esophagitis. *Endoscopy* 2007; 39:339-344
93. Dellon ES, Gibbs WB, Fritchie KJ, Rubinas TC, Wilson LA, Woosley JT, et al. Clinical, endoscopic, and histologic findings distinguish eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 1305-1313.
94. Fey A, Kotze LM. Esophageal eosinophilia: A prospective study of two years. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: S585-S585.
95. Shah A, Kagalwalla AF, Gonsalves N, Melin-Aldana H, Li BU, Hirano I. Histopathologic variability in children with Eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104:716–721.

10 PRODUÇÃO CIENTÍFICA RELACIONADA À PRESENTE PESQUISA

A. PUBLICAÇÕES:

Kotze L, Fey A. Endoscopic classification of eosinophilic esofagitis. In: American Journal of Gastroenterology. USA: Nature Publishing Group; 2014; 109:S563-S563.

Introduction: The purpose of this study is to suggest an endoscopic classification of eosinophilic esophagitis (EE) to better recognize this disease and guide biopsies for histological diagnosis. Methods: This study consisted in a prospective research (September 2011 to September 2013) with biopsies performed in all patients who had endoscopic findings or symptoms that suggested EE, supporting a classification as follow: Type 0 = Normal endoscopy with typical symptoms; Type 1 = Linear furrows or rings, with or without symptoms; Type 2 = White plaques and exudates, with or without symptoms; Type 3 = Complicated lesions like ulcer, strictures and polyps. Results: Following this classification, 133 patients were included. Twenty-four presented at least 15 eosinophils per high-power microscopic field (HPMF), that was considered Group A (GA). Also, 10 cases with 5-14 eosinophils/HPMF with typical symptoms and/or endoscopic findings were detected, that was considered Group B (GB). Linking the groups A and B with the endoscopic classifications was found: Type 0, Type 1, Type 2, Type 3, Group A 2 9 8 5, Group B 0 6 2 2. For comparison, a retrospective research on medical archives in the same endoscopic clinic was done during previous two years: only two patients with at least 15 eosinophils/HPMF were diagnosed. Conclusion: The findings showed that an investigation based on a pre-established protocol and classification can increase a lot the diagnosis of this disease. The question is if cases with clinical and/or endoscopic findings suggesting EE and with minor than 15 eosinophils/ HPMF could be included in the diagnosis of EE.

Fey A, Kotze L. Esophageal Eosinophilia: a prospective study of two years. In: American Journal of Gastroenterology. USA: Nature Publishing Group; 2014; 109:S585-S585.

Introduction: The objective of this study is the clinical endoscopic and histological analysis of the patients with esophageal eosinophilia during the period of 2 years in the service of digestive endoscopy of the Upper Valley in Santa Catarina, Brazil. Methods: This study is a prospective, descriptive and exploratory research, with quantitative and qualitative character. The research consisted in the realization of high digestive endoscopies with esophageal biopsies on all patients with endoscopic changes suggestive and/or those with compatible symptoms, for subsequent histological research of eosinophil in the large increase. Results: In the series studied of 4251 endoscopies, patients selected for the survey were between the ages of 17 and 73 years with average of 39.70. Biopsies were performed in 133 patients and 55

had eosinophil on histological examination. In 24 met 15 or more EFLI. Thirtyone identified patients with symptoms or endoscopy compatible with Ee, but with less than 15 EFLI. It was reported some had allergies in 58.33% of cases. Conclusion: The data of this research show that an active search of the disease based on symptoms and/or endoscopic findings, with directed biopsies, significantly increase the diagnosis of the disease. We believe that the current methodology of diagnosis of this disease, which is based only on the identification of at least 15 ECGA, should be reviewed, whereas those with a lower value, but with clinical and endoscopy compatible. Further studies are required in patients with less than 15 ECGA.

Fey A, Kotze LM, Serapião M. Eosinophilic Esophagitis: review. ACM Arq. Catarin. Med. 2012; 41(2):89-92.

Abstract: Eosinophilic Esophagitis is an inflammatory disease, with allergic and immunological characteristics, showing aspect set likely family factor involved. It is characterized by the presence of eosinophils in the esophageal mucosa, developing a range of symptoms, endoscopic changes and histological findings. Is a well-defined entity in children, but little recognized in the adult population. The diagnosis is based on the histology of biopsies collected in digestive endoscopy. The treatment is corticotherapy, with good clinical and histological response.

Fey A, Kotze, LM. Perfil epidemiológico dos pacientes com eosinofilia esofágica no serviço de endoscopia digestiva alto vale. Revista Caminhos, Online, "Saúde", UNIDAVI, Rio do Sul, a. 6 (n. 18), p. 29-36, jul./set. 2015.

RESUMO: Eosinofilia esofágica acomete em sua maioria dos casos, pacientes jovens do sexo masculino, em uma média de idade de 40 anos. Dentre os sintomas que acometem essa patologia, os mais frequentes são impactação alimentar, disfagia e azia. Doenças atópicas estão presentes ao diagnóstico em mais de 50% dos casos. O objetivo do estudo é a análise clínica, endoscópica e histológica dos pacientes portadores de eosinofilia esofágica durante o período de 2 anos, no Serviço de endoscopia Digestiva do Alto Vale. Este estudo é um trabalho prospectivo, constituído por pesquisa de campo de modalidade exploratória, descritiva e explicativa, com caráter quantitativo e qualitativo. A pesquisa consistiu na realização de endoscopias digestivas altas com biópsias para coleta de amostras de tecido esofágico, baseadas em achados clínicos e/ou endoscópicos, para posterior pesquisa histológica de eosinófilos. Na série estudada, os pacientes selecionados para a pesquisa tinham idade entre 17 e 73 anos com média de 39,70, destes, 42 do sexo masculino e 13 do sexo feminino. Pacientes com menos de 5 (ECGA) somaram 21 casos; entre 5 e 14 ECGA, 10 casos e com 15 ou mais ECGA, 24 casos. Grande parte da amostra apresentou melhora clínica e endoscópica com o tratamento oferecido. Os dados desta pesquisa demonstram que os dados epidemiológicos encontrados estão em concordância com a literatura e que se faz necessário mais estudos em pacientes com menos que 15 ECGA.

B. LIVRO E CAPÍTULOS DE LIVRO:

Fey A. Endoscopia. Rio do Sul: UNIDAVI-PROPPEX, 2015. 102p. ISBN 978-85-89234-47-4.

Fey A, Kotze L. Classificação Endoscópica de Esofagite Eosinofílica: uma pesquisa inédita. p. 79 – 88. In: Endoscopia. Rio do sul: UNIDAVI-PROPPEX, 2015. ISBN 978-85-89234-47-4.

C. RESUMOS PUBLICADOS EM PERIÓDICOS:

Fey A, Kotze L. Endoscopic Classification of Eosinophilic Esofagitis. Acta Gastroenterol Latinoam. 2014; 44(suppl. 1):141.

Fey A, Kotze L, Girardi F, Serapião M, Dellagiustina A. Esofagite eosinofílica: o incremento diagnóstico com busca ativa baseado em achados clínicos e/ou endoscópicos. Acta Gastroenterol Latinoam. 2014; 44(suppl. 1):141.

Fey A, Kotze L, Girardi F. Eosinofilia esofágica: um estudo prospectivo de dois anos. Acta Gastroenterol Latinoam. 2014; 44(suppl. 1):141.

Fey A, Kotze L. Eosinophilic esophagitis treatment with sistemic corticosteroids. Acta Gastroenterol Latinoam. 2014; 44(suppl. 1):74.

Fey A, Kotze L, Girardi F. Eosinofilia esofágica: uma pesquisa de dois anos. GED Gastroenterologia Endoscopia Digestiva. 2014; 33(suppl. 1):315.

Fey A, Kotze L. O incremento diagnóstico da esofagite eosinofílica com busca ativa baseado em achados clínicos e endoscópicos. GED Gastroenterologia Endoscopia Digestiva. 2014; 33(suppl. 1):327.

D. PALESTRAS PROFERIDAS EM CONGRESSOS:

Fey, A. Tratamento atual da esofagite eosinofílica. Mesa Redonda “Distúrbios do Esôfago”. In: Congresso Sul brasileiro de doenças digestivas / DIGESUL 2015. 2015 Mar 5-7; Foz do Iguaçu/PR.

E. APRESENTAÇÃO ORAL DE TRABALHO CIENTÍFICO EM CONGRESSO:

Fey A, Kotze L. Esophageal eosinophilia: a brazilian prospective study of two years. PUC-Pr, Curitiba, Brazil. In: OESO 13th World Conference “The Esophagiome”, Emerging issues in Health and Disease Experiment and theory translated through technology development to clinics. 2015 Aug 31 –Set 3; Monaco.

Fey A, Kotze L. Endoscopic classification of eosinophilic esophagitis. PUC-Pr, Curitiba, Brazil. In: OESO 13th World Conference “The Esophagiome”, Emerging issues in Health and Disease Experiment and theory translated through technology development to clinics. 2015 Aug 31 –Set 3; Monaco.

Fey A, Kotze L. Eosinophilic esophagitis: treatment by intramuscular corticosteroid injection with single dose. A Brazilian Experience, PUC-Pr, Curitiba, Brazil. In: OESO 13th World Conference “The Esophagiome”, Emerging issues in Health and Disease Experiment and theory translated through technology development to clinics. 2015 Aug 31 –Set 4; Monaco.

Fey A, Kotze L. Classificação endoscópica da esofagite eosinofílica. In: Congresso Sul-brasileiro de Doenças Digestivas / DIGESUL2015. 2015 Mar 5-7; Foz do Iguaçu/PR.

Fey A, Kotze L. Esofagite eosinofílica: o incremento diagnóstico com busca ativa baseado em achados clínicos e/ou endoscópicos. In: Congresso Sul-brasileiro de Doenças Digestivas / DIGESUL 2015. 2015 Mar 5-7; Foz do Iguaçu/PR.

Fey A, Kotze L. Eosinofilia esofágica: um estudo prospectivo de dois anos. In: Congresso Sul-brasileiro de Doenças Digestivas / DIGESUL 2015. 2015 Mar 5-7; Foz do Iguaçu/PR.

F. PREMIAÇÕES RECEBIDAS

Fey A, Kotze L. Eosinophilic esophagitis: treatment by intramuscular corticosteroid injection with single dose. A Brazilian Experience, PUC-Pr, Curitiba, Brazil. In: OESO 13th World Conference “The Esophagiome”, Emerging issues in Health and Disease Experiment and theory translated through technology development to clinics. 2015 Aug 31 –Set 4; Monaco.

(Twelve abstracts will be selected among those submitted. The authors will be honored at the Gala evening when they will receive a diploma. In addition, they will be offered free registration at the time of the OESO 14th World Conference in 2017).

G. POSTERS APRESENTADOS EM CONGRESSOS:

Fey A, Kotze L. Esophageal eosinophilia: a brazilian prospective study of two years. PUC-Pr, Curitiba, Brazil. In: OESO 13th World Conference "The Esophagiome", Emerging issues in Health and Disease Experiment and theory translated through technology development to clinics. 2015 Aug 31 - Set 3; Monaco.

Fey A, Kotze L. Endoscopic classification of eosinophilic esofagitis. In: Semana Panamericana de Las Enfermidades Digestivas (SPED). 2014 Out 6-9; Buenos Aires/Argentina.

Fey A, Kotze L, Girardi F, Serapião M, Dellagiustina A. Esofagite eosinofílica: o incremento diagnóstico com busca ativa baseado em achados clínicos e/ou endoscópicos. In: Semana Panamericana de Las Enfermidades Digestivas (SPED). 2014 Out 6-9; Buenos Aires/Argentina.

Fey A, Kotze L, Girardi F. Esosinofilia esofágica: um estudo prospectivo de dois anos. In: Semana Panamericana de Las Enfermidades Digestivas (SPED). 2014 Out 6-9; Buenos Aires/Argentina.

Fey A, Kotze, L. Eosinophilic esophagitis treatment with sistemic corticosteroids. In: Semana Panamericana de Las Enfermidades Digestivas (SPED). 2014 Out 6-9; Buenos Aires/Argentina.

Fey A, Kotze L, Girardi F. Eosinofilia esofágica: uma pesquisa de dois anos. In: XIII Semana do Aparelho Digestivo. 2014 Nov 22-26; Rio de Janeiro.

Fey A, Kotze L. O incremento diagnóstico da esofagite eosinofílica com busca ativa baseado em achados clínicos e endoscópicos. In: XIII Semana do Aparelho Digestivo. 2014 Nov 22-26; Rio de Janeiro.

APÊNDICE

APÊNDICE A - QUESTIONÁRIO

- 1- Idade;
- 2- Sexo;
- 3- Origem: Européia () Asiático () Africano;
- 4- Sintomatologia;
- 5- História familiar de doenças alérgicas;
- 6- História pessoal de atopia;
- 7- Uso de medicamentos;
- 8- Doença do refluxo gastro-esofágico.

ANEXOS

ANEXO A – PARECER DE ANÁLISE DO COMITÊ DE ÉTICA



CENTRO UNIVERSITÁRIO PARA O DESENVOLVIMENTO DO ALTO VALE DO ITAJAÍ
Departamento de Pós-Graduação, Pesquisa e Extensão (PROPPEX)
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

PARECER DE ANÁLISE

I - DADOS GERAIS E HISTÓRICO

1. Título do Projeto		
ESOFAGITE EOSINOFÍLICA EM ADULTOS DE UMA REGIÃO NO SUL DO BRASIL: EPIDEMIOLOGIA CLÍNICA, ENDOSCOPIA, HISTOLOGIA E LABORATÓRIO.		
2. Pesquisador Responsável		
Nome:	Área de Conhecimento:	
Lorete Maria da Silva Kotze	Área de Ciências Biológicas, Médicas e da Saúde.	
3. Identificação de Recebimento		
Recebido por:	Data:	Número do protocolo:
Luana Ferreira	28/11/2011	952

II - PARECER PRELIMINAR

O Comitê ao verificar o presente projeto entende que as questões estruturais não permitem a verificação das questões éticas. Desta forma, determina o retorno da proposta ao pesquisador responsável. Neste caso, encaminhar a PROPPEX no máximo em 5 dias. Visando que o mesmo providencie as correções necessárias e estrutura o projeto, para verificação das questões éticas.

Apto () Não Apto

III - PARECER DO PROFESSOR CONSELHEIRO

*Atende critérios metodológicos da PUCPR.
O TCE está de acordo com o modelo da PUCPR.
Sugere-se que a amostra seja delimitada
segundo os critérios da pesquisa quantitativa.*

IV - AVALIAÇÃO E PARECER DO CONSELHEIRO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (para uso em reunião do comitê)

Aprovado () Com Pendência () Retirado () Não aprovado

Legenda:

- I - aprovado;
- II - com pendência: quando o Conselheiro considera o projeto como aceitável, porém identifica determinados problemas no mesmo, e recomenda uma revisão específica ou solicita uma modificação ou informação relevante, que deve ser atendida em no máximo 10 (dez) dias pelos pesquisadores, devendo retornar a ProppeX;
- III - retirado: quando, transcorrido o prazo do item II;
- IV - não aprovado.

Rua Dr. Guilherme Gemballa, 13, Caixa Postal 193, 89.160-000 - Rio do Sul, SC
www.unidavi.edu.br -- proppeX@unidavi.edu.br



CENTRO UNIVERSITÁRIO PARA O DESENVOLVIMENTO DO ALTO VALE DO ITAJAÍ
Departamento de Pós-Graduação, Pesquisa e Extensão (PROPPEX)
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Observações:

Membros Presentes:

Data: 21/12/2011 n° Ata: 08/2011

ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) a participar de um estudo clínico a respeito de uma doença conhecida como “**Esofagite Eosinofílica**” (Eo). Esta é uma doença com características alérgicas e inflamatórias de difícil diagnóstico e por isso muitas pessoas sofrem por não saberem que são portadoras da mesma. Durante o exame endoscópico sob sedação que você será submetido(a), nós realizaremos a coleta de 5 pequenas amostras de tecido do seu esôfago, sem nenhum custo extra para você e realizaremos exames para pesquisa desta doença. Este procedimento é indolor, com duração aproximada de 5 minutos e raramente pode causar dor leve ou pequenos sangramentos, que não lhe trarão nenhum prejuízo.

Caso o diagnóstico de Eo seja confirmado no seu exame, realizaremos contato exclusivamente com você, para o fornecimento de informações detalhadas sobre a doença e autorização para a continuidade da investigação, se assim for o seu desejo.

Fica compreendido que se não houver contato em um período de 30 dias os seus exames foram normais. É possível que você seja convidado para responder algum questionário, realização de consulta médica ou realização de exames de sangue. Estes procedimentos não implicarão em qualquer custo. Você estará livre para participar ou não.

Os participantes do estudo terão a sua identidade preservada, sendo todo o material utilizado na pesquisa identificado com um número, e não com o nome do paciente. Os resultados poderão ser utilizados para publicações em revistas científicas e servirão de base para novas pesquisas nesta área.

Eu,, concordo em participar desta pesquisa, que será conduzida pelo Dr. Augusto Fey, CRM-SC 6253.

Fui devidamente informado(a) sobre o estudo e os riscos decorrentes do procedimento e tive as minhas dúvidas esclarecidas.

Também estou ciente que poderei sair do estudo a qualquer momento sem qualquer comprometimento no seguimento da minha doença.

Rio do Sul,...../...../.....

Paciente...../ RG.....

Testemunha...../ RG.....