



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

ANA FLÁVIA BERNARDES DE SOUSA

**ELABORAÇÃO DE PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO, TRATAMENTO E
SEGUIMENTO DE PACIENTES COM ESOFAGITE EOSINOFÍLICA**

**Campinas
2019**

ANA FLÁVIA BERNARDES DE SOUSA

**ELABORAÇÃO DE PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO, TRATAMENTO E
SEGUIMENTO DE PACIENTES COM ESOFAGITE EOSINOFÍLICA**

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Mestra em Ciências, na área de Qualificação dos Processos Assistenciais.

Orientador: Profa. Dra. Arianne Campos Yang

Co-orientador: Prof. Dr. Lício Augusto Velloso

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELO
ALUNO ANA FLÁVIA BERNARDES DE SOUSA,
E ORIENTADO PELA PROFA. DRA. ARIANA CAMPOS YANG.

Campinas

2019

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

So85e Sousa, Ana Flavia Bernardes, 1987-
Elaboração de protocolo de investigação, tratamento e seguimento de
pacientes com esofagite eosinofílica / Ana Flávia Bernardes de Sousa. –
Campinas, SP : [s.n.], 2019.

Orientador: Ariana Campos Yang.

Coorientador: Licio Augusto Velloso.

Dissertação (mestrado profissional) – Universidade Estadual de Campinas,
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Protocolos. 2. Esofagite eosinofílica. 3. Assistência médica. I. Yang,
Ariana Campos. II. Velloso, Licio Augusto, 1963-. III. Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Elaboration of protocol of investigation, treatment and follow-up of
patients with eosinophilic esophagitis

Palavras-chave em inglês:

Protocols

Eosinophilic esophagitis

Medical assistance

Área de concentração: Qualificação dos Processos Assistenciais

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Ariana Campos Yang [Orientador]

Eli Mansur

Fabio Morato Castro

Data de defesa: 07-03-2019

Programa de Pós-Graduação: Ciência Aplicada à Qualificação Médica

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-7150-5757>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/7524341489252677>

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

ANA FLÁVIA BERNARDES DE SOUSA

ORIENTADOR: PRFA. DRA. ARIANA CAMPOS YANG

COORIENTADOR: PROF. DR. LICIO AUGUSTO VELLOSO

MEMBROS:

1. PRFA. DRA. ARIANA CAMPOS YANG

2. PROF. DR. ELI MANSUR

3. PROF. DR. FABIO FERNANDES MORATO CASTRO

Programa de Pós-Graduação em Ciência Aplicada a Qualificação Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros da banca examinadora encontra-se no processo de vida acadêmica do aluno.

Data: 07/03/2019

Resumo

A Esofagite Eosinofílica (EoE) é uma doença emergente, de característica imuno mediada, caracterizada pelo infiltrado eosinofílico da mucosa esofágica, levando a inflamação crônica, que afeta todas as faixas etárias e apresenta incidência crescente nos últimos anos. Haja vista a morbidade associada a evolução da doença que leva a disfunção esofagiana com disfagia e episódios de impactação alimentar, destaca-se a grande relevância clínica do tratamento e seguimento adequados. Por ser uma doença de caracterização recente, com primeiro relato datado há menos de quatro décadas, existem rápidas mudanças no que diz respeito a caracterização fisiopatológico e tratamento. O presente projeto tem por objetivo elaborar um protocolo que sistematize o processo de investigação, tratamento e seguimento dos pacientes, baseado nas mais recentes evidências clínicas, por meio de revisão sistemática. A complexidade da doença e necessidade de exames rotineiros, biópsias e eventual necessidade de intervenção endoscópica faz com que o seguimento desses pacientes deva ser realizado em serviço terciário e de referência, os quais também se constituem em serviços de ensino, com participação de profissionais em treinamento e aprendizado. Como os pacientes podem ser atendidos em diferentes especialidades como gastroenterologia, imunologia clínica e alergia, existe a necessidade de se criarem procedimentos padronizados para homogeneizar o atendimento e as condutas, beneficiando os pacientes, além de propiciar aprendizado aos profissionais em formação que também fazem o acompanhamento ambulatorial dos pacientes.

Palavras-chave

Protocolos.

Esofagite eosinofílica.

Assistência médica.

Abstract

Eosinophilic Esophagitis (EoE) is an emerging disease, characterized by an immune mediated eosinophilic infiltrate of the esophageal mucosa, leading to chronic inflammation, which affects all age groups and presents an increasing incidence in recent years. In view of the morbidity associated with the evolution of the disease leading to esophageal dysfunction with dysphagia and episodes of food impaction, the clinical relevance of appropriate treatment and follow-up is highlighted. Because it is a newly characterized disease, with a first report dating less than four decades ago, there are rapid changes in regard of pathophysiological characterization and treatment. The present project aims to develop a protocol that systematizes the process of investigation, treatment and follow-up of patients, based on the latest clinical evidence, through a systematic review. The complexity of the disease and the need for routine exams, biopsies and the eventual need for endoscopic intervention mean that the follow-up of these patients should be performed in a tertiary and referral service, which also constitute teaching services, with the participation of professionals in training and learning. As patients can be treated in different specialties such as gastroenterology, clinical immunology and allergy, there is a need to create standardized procedures to homogenize care and behaviors, benefiting patients, as well as providing learning to the professionals in training who also follow up outpatient care.

Key words

Protocols.

Eosinophilic esophagitis.

Medical assistance.

Sumário

Introdução	8
Justificativa	12
Objetivos	13
Objetivo geral	13
Objetivos específicos	13
Metodologia	14
Resultados	16
PROTOCOLO DE CONDUTAS	16
Manifestações clínicas	16
Exames Complementares	17
Critérios Diagnósticos	20
Diagnóstico diferencial da EoE	20
Tratamento	21
Reavaliações	23
Seguimento ambulatorial	24
Prognóstico	24
Discussão	26
Conclusão	27
Referências Bibliográficas	28

Introdução

A Esofagite Eosinofílica (EoE) é uma condição caracterizada há pouco tempo, com suas primeiras descrições datadas há menos de quatro décadas(1), sendo assim o investimento em pesquisas para melhor entendimento da fisiopatologia e possibilidade de oferecer tratamentos mais específicos para a doença tem se destacado(2,3). A EoE vem apresentando incidência e prevalência crescentes(4), além de mudanças nos paradigmas de diagnóstico e alternativas de tratamento. Por definição, é uma doença imunologicamente mediada de mecanismo predominantemente celular, onde a barreira da mucosa esofágica é rompida e a resposta imune adaptativa, antígeno-específica, desencadeia uma inflamação com predomínio de eosinófilos e, como consequência, leva a alterações estruturais e funcionais do órgão(5).

O diagnóstico se inicia na suspeição clínica a partir de história com sintomas característicos da doença, porém o único método diagnóstico definitivo disponível até o momento é a realização de Endoscopia Digestiva Alta (EDA) com biópsia da mucosa esofágica e evidencia anatomopatológica de infiltração eosinofílica na mucosa(6,7), devendo-se excluir as causas sistêmicas de eosinofilia esofágica e a infiltração de outras áreas do trato gastrointestinal.

Ainda não dispomos de estudos que avaliaram a frequência da EoE no Brasil. Dados internacionais evidenciam uma estimativa de que a incidência está em torno de 6 a 13 casos novos por 100.000 habitante em um ano, dependendo do estudo realizado, que apresentam diferentes metodologias e populações analisadas.(4,8). Já a prevalência é estimada entre 13 e 49 pacientes por 100.000 habitantes (95% CI 13-49).(4,9-11).

Acomete o sexo masculino em uma proporção de 3:1 e principalmente em caucasianos.(11-13) Pode ocorrer em qualquer idade, porém apresenta incidência progressivamente maior com o aumento da mesma, pico entre 30 e 50 anos de idade. Os

sintomas de apresentação da doença variam quanto a faixa etária, sendo as queixas de crianças mais inespecíficas como dor abdominal, vômitos e dificuldades na alimentação como recusa e aumento no tempo das refeições, já adolescente e adultos queixam mais de disfagia e impactação alimentar.(14,15) Não há evidência suficiente para afirmar que as doenças atópicas ou quadros de alergia alimentar IgE mediados predisõem a EoE, apesar de serem as comorbidades mais encontradas nos pacientes com diagnóstico estabelecido.(16)

O aumento na incidência e prevalência da EoE ao longo dos últimos anos deu-se a partir da maior atenção quanto ao diagnóstico e aumento na realização de biópsia do esôfago nos casos de suspeita clínica(17), porém não se explica exclusivamente por isso, pois alguns estudos mostram que o aumento da incidência é proporcionalmente maior que o aumento do número de biópsias em comparação com o mesmo período.(18)

A EoE é uma doença de caráter inflamatório e evolutivo. Os achados endoscópicos variam de inflamatórios, como exsudato esbranquiçado e estrias longitudinais, a fibroestenóticos, como anéis concêntricos e redução a luz esofágica por estreitamento. Ainda desconhecidos os fatores predisponentes a evolução para a fibroestenose, visto que alguns pacientes, mesmo com maior tempo de doença sem tratamento específico, não evoluem para estenose. A clínica de disfagia com impactação alimentar não está presente apenas nos casos de estreitamento da luz esofágica, pois são consequência da dismotilidade e disfunção do órgão acometido pela inflamação(19).

Considerando o risco de evolução da inflamação esofágica para estenose e posterior impactação alimentar, devemos atuar sobre a inflamação com as terapias disponíveis, de forma precisa e eficaz e quando do diagnóstico já com estreitamento da luz esofágica, devemos dispor de um serviço de endoscopia treinado para o tratamento de dilatação por velas, procedimento que acarreta risco de rotura esofágica e

complicações importantes, portanto devemos evitar que o diagnóstico seja feito em uma fase tão avançada da doença(20).

Pode-se correlacionar sintomas de EoE com atividade endoscópica e histológica, porém não existe linearidade na relação entre sintomatologia e a atividade inflamatória da doença, fazendo com que o valor preditivo negativo seja muito baixo.(21,22) Tal fato, associado a adaptações comportamentais que os pacientes fazem para conviver com os sintomas e motivam a demora na busca de assistência, como também a desconhecimento em relação a doença, devido a sua baixa prevalência, tanto da população quanto da comunidade médica, fazem com que haja um atraso diagnóstico importante, que mesmo em países desenvolvidos como a Suíça apresentam um atraso médio de 6 anos.(11,23) Essa natureza não linear apresenta impacto também no seguimento a longo prazo dos pacientes com EoE, fazendo com que o único método de seguimento seja a realização de EDA como parâmetro confiável de remissão.

Um dos principais avanços obtidos com a caracterização da resposta terapêutica de pacientes tratados isoladamente com inibidores de bomba de prótons (IBP) foi a definição, com base em análises genéticas, que tanto os respondedores, como os não respondedores a IBP, constituem-se um único grupo de pacientes com EoE, porém com expressão fenotípica distinta.(24) Pesquisas evidenciaram, em testes *ex vivo*, a ação específica dos IBP no controle da inflamação Th2, com redução da expressão de citocinas e da eotaxina-3, demonstrando uma ação além do controle da acidez gástrica. (25,26)

Considerando que a Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e a EoE são doenças distintas e podem coexistir no mesmo paciente, foi proposto que não haveria separação entre os pacientes respondedores a IBP, antes classificados como portadores de Eosinofilia esofágica respondedora a IBP (EER-IBP) e até então associados

exclusivamente a DRGE, portanto os pacientes com clínica sugestiva e histologia compatível seriam todos classificados como EoE.(24-26)

Os avanços no diagnóstico mais precoce e específico, nos conhecimentos em fisiopatologia e componente genético envolvido na doença e nas alternativas terapêuticas motivam a constante busca por atualização e principalmente de adaptação dos serviços aos novos contextos. Uma das áreas que se destaca é a busca de métodos diagnósticos e de seguimento menos invasivos, como o uso bioimpedância da mucosa esofágica(27) ou a pesquisa de marcadores séricos com alta especificidade e sensibilidade para a doença, entretanto não foram obtidos resultados que superassem o método tradicional(28-31), sendo necessários mais estudos para validação.

Justificativa

Os ambulatórios de Imunologia clínica e alergia e o de Gastroenterologia clínica da Universidade Estadual de Campinas são considerados referências para encaminhamento de pacientes com EoE. O serviço terciário dispõe de pessoal especializado, aparelhos para realização de exames diagnósticos e seguimento do tratamento da doença. Além disso a magnitude da sintomatologia clínica e as complicações potencialmente associadas a evolução da doença requerem atenção especializada. Desta forma o prognóstico do paciente está intimamente relacionado ao preparo da instituição em atendê-lo, realizar o diagnóstico preciso e tratamento adequado, além de seguimento e reavaliações periódicas.

A rápida expansão do conhecimento na área de fisiopatologia da doença e novas alternativas de tratamento que estão surgindo faz com que o serviço de referencia esteja na fronteira do conhecimento e ao mesmo tempo desenvolvendo pesquisas e estudos que favoreçam a evolução do mesmo. Em contrapartida, a ligação do serviço ao Sistema Único de Saúde (SUS) e o próprio perfil sócio-econômico dos pacientes atendidos pelo mesmo traz limitações a pratica clínica.

Neste trabalho propomos a elaboração de um protocolo de condutas gerais a serem empregadas de forma similar pelas distintas especialidades nas quais os pacientes sejam atendidos, com proposta de adaptação das mesmas para a realidade do serviço. No contexto de hospitais universitários, de ensino e de referência – que contam com equipes médicas, de enfermagem e multidisciplinares, além do envolvimento de alunos e médicos residentes em treinamento – a implementação de protocolos de assistência possui relevância ainda maior, visto que não apenas diferencia e favorece melhores resultados, mas também uniformiza condutas facilitando o processo de aprendizagem.

Objetivos

Objetivo geral

- Elaboração de um protocolo de condutas adaptado a realidade do serviço.

Objetivos específicos

- Uniformização do atendimento ao paciente com EoE.
- Melhor comunicação entre as especialidades que possuem interface no tratamento dos pacientes.
- Otimizar o aprendizado dos profissionais e acadêmicos em formação no hospital escola.

Metodologia

A metodologia utilizada na presente dissertação consistiu de levantamento bibliográfico em artigos científicos, livros, dissertações, teses, revistas especializadas, jornais e demais publicações científicas pertinentes ao tema. Para a coleta das informações e do material bibliográfico, foram consultadas as principais bases de dados que divulgam produções científicas na área médica: PubMed (referências da base Medline), Scielo (Scientific Electronic Library Online) e Lilacs (Literatura Latinoamericana e do Caribe em Ciências da Saúde). A estratégia de busca foi criada no portal PubMed e adaptada para as demais bases. Na primeira “rodada” de busca das palavras esofagite eosinofílica, diagnóstico e tratamento resultaram em 872 resultados, entre os anos de 2009 a 2018, dos quais foram utilizados como critérios de inclusão para o trabalho os que se tratavam de revisão e “guidelines”, excluídos 637 por critérios de relevância da publicação e especificidade do tema que não cabiam a elaboração do protocolo, totalizando no final 113 artigos científicos selecionados por leitura direcionada para serem possíveis fontes de referências bibliográficas da dissertação, totalizando 59 referencias para elaboração final do texto, utilizando os critérios de relevância da publicação, impacto da revista e informações mais atuais.

Dessa forma, as etapas do roteiro de trabalho adotado envolveram a exploração das fontes bibliográficas, leitura do material conduzida de forma seletiva para o desenvolvimento do estudo, análise e ordenação das informações obtidas.

Os dados coletados na primeira etapa do projeto, por meio da pesquisa bibliográfica, serviram de base para a construção do referencial teórico que contextualiza esta dissertação.

Em um segundo momento, após análise de conteúdo do material obtido pelo levantamento bibliográfico e seleção das informações pertinentes, foi realizada a

elaboração do protocolo em questão, visando organização dos dados obtidos em forma de tópicos com critérios definidos e condutas para cada situação.

Consiste, portanto, de estudo com finalidade descritiva, com abordagem qualitativa dos dados, envolvendo o universo de pesquisa representado pelos pacientes portadores de EoE. Quanto aos meios trata-se de pesquisa bibliográfica e documental, visando a descrever e discriminar todas as etapas no processo de diagnóstico, definição de opções de tratamento e condução ambulatorial dos casos de EoE, considerando a disponibilidade dos exames complementares e das terapias específicas.

Por tratar-se de um estudo baseada em revisão bibliográfica de material publicado e abertamente disponível nas bases de dados, sem envolvimento direto com seres humanos, animais ou materiais biológicos provenientes dos mesmos, nem mesmo de acesso a prontuário ou informação sigilosa, há dispensa da submissão da presente dissertação ao seu respectivo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

Resultados

Os resultados da presente dissertação serão apresentados no formato do próprio protocolo de condutas, especificando cada uma das rotinas adotadas desde a suspeita diagnóstica, avaliação de comorbidades associadas, diagnóstico diferencial, realização de exames complementares, definição de conduta terapêutica, reavaliações ambulatoriais e por meio de exames complementares e condução clínica dos casos de EoE, além do prognóstico.

PROTOCOLO DE CONDUTAS

Manifestações clínicas

A suspeita clínica de EoE se baseia essencialmente em sintomas sugestivos de disfunção esofágica. São considerados sintomas de disfunção esofágica:

- Crianças: vômitos e regurgitação, dor abdominal, refluxo gastroesofágico, dificuldades na alimentação - como recusa alimentar, aumento no tempo das refeições, solicitar líquido junto das refeições, em alguns casos dificuldade no ganho de peso. Sinais mais indiretos no lactente e quando mais velhos, começam a apresentar sintomas mais específicos.(32-35)
- Adultos: dor retroesternal e disfagia relacionadas a alimentação sólida ou não, além do sintoma de impactação alimentar(32-35)

Observação: São considerados sinais de alarme que requerem a realização de Endoscopia Digestiva Alta precoce ou mesmo de urgência: Perda de peso, Disfagia limitante e Impactação alimentar.

Devido a elevada associação da EoE com doenças atópicas/alérgicas, são questionados em relação aos sintomas sugestivos e se necessário, realizados exames para avaliação específica.

São consideradas comorbidades potencialmente associadas a EoE:

- Doenças atópicas: Asma e Rinite alérgicas, Dermatite atópica (23)
- Alergia alimentar: história de sintomas IgE mediados a exposição a antígenos alimentares. (36)

Exames Complementares

- Endoscopia Digestiva Alta (EDA): apresenta achados sugestivos, porém não patognomônicos da EoE. O exame deve ser realizado para avaliação do aspecto da mucosa e para obtenção de biópsias do esôfago, que devem ser realizadas mesmo que aparentemente este se apresente normal.

Principais Achados: Exsudato, fissuras longitudinais, edema, anéis concêntricos e estenose(37)

- Exsudato: placas esbranquiçadas aderidas a mucosa esofágica, muito frequentemente confundidas com candidíase.
- Fissuras longitudinais: achado mais comum na EoE, linhas longitudinais com profundidade variável que persistem após insuflação de ar no esôfago.
- Edema: perda do padrão vascular que se manifesta como palidez da mucosa.
- Anéis concêntricos: de espessura de um a vários milímetros, que se mantem após insuflação de ar do esôfago.
- Estenose: sinal de remodelamento esofágico que pode ser focal e pequeno, único e extenso ou várias estenoses difusamente pelo órgão.

Outros achados:

- Esôfago em papel crepom - fragilidade da mucosa que é lesionada com a simples passagem do endoscópio, sem biopsia ou dilatação.(38)
 - Sinal de resistência - quando realizada biopsia, a mucosa esofágica oferece resistência a retirada do fórceps, relatado como altamente específico na EoE.(38)
 - Laceração da mucosa pós dilatação - logo após a dilatação da área estenosada a mucosa apresenta uma lesão devido a passagem forçada, porém com leve resistência, de velas ou do próprio aparelho de endoscopia, sendo considerado por alguns especialistas como um sinal quase que patognomônico de EoE.(38)
 - Esôfago normal - descrito em metanálise realizada por Kim e colaboradores, 2012 (39) de 17% dos pacientes em estudos retrospectivos e 7% em estudos prospectivos que foram revistos.
- Estudo radiológico contrastado do esôfago, estômago e duodeno (EED): apresenta maior sensibilidade para avaliação de estenose e diminuição difusa do calibre esofágico. A indicação do estudo radiológico, portanto, destina-se a avaliação de casos de suspeita de estreitamento esofágico, considerando que para esta finalidade é mais sensível do que a endoscopia. Não há utilidade para avaliação dos achados inflamatórios.(40)
- Avaliação anatomopatológica/histológica: presença de infiltrado eosinofílico na mucosa esofágica com corte maior ou igual a 15 eosinófilos por campo de grande aumento(CGA). Devem ser coletados pelo menos 2 fragmentos de cada terço do esôfago, preferencialmente em áreas com aspectos macroscópico alterado.(41)

Além da contagem de eosinófilos por CGA tem sido propostos outros critérios para avaliação histopatológica das biópsias de esôfago com objetivo de refinar o diagnóstico e

monitoramento dos pacientes ao longo do tratamento, porém a utilização do escore proposto por Collins e colaboradores, 2016 (42) ainda não está difundida, não sendo utilizada na rotina do serviço.

- Testes de sensibilização de leitura imediata e de contato com leitura tardia dos alimentos mais comumente associados ao desenvolvimento de EoE: (43)

São realizados testes em todos os pacientes com diagnóstico de EoE com os seguintes alimentos: leite, trigo, ovo, soja, castanhas e peixes/frutos do mar.

O teste para detecção de sensibilização por leitura imediata tem por objetivo a definição dos alimentos aos quais o paciente apresenta sensibilização, ou seja, tem IgE específico contra os antígenos alimentares, mesmo na ausência de história de desenvolvimento de sintomas de alergia IgE mediada. Informação importante nos momentos de decisão sobre eliminação e reintrodução de tais alimentos na dieta do paciente. A presença de sensibilização alimentar associada a conduta de restrição na dieta não se justifica como rotina, apenas em casos específicos, de acordo com a evolução clínica e resposta terapêutica aos medicamentos.

Tais testes apresentam limitações em sua execução e aplicabilidade por conta da baixa correlação clínica nos casos de EoE, sendo usados de forma individualizada, principalmente em se tratando de serviço terciário com finalidades de pesquisa e produção de conhecimento.

Teste de contato com leitura tardia demonstra a sensibilização mediada por células, componente principal da fisiopatologia da doença, apesar de não ser o único. Teste com resultados controversos que apesar de sua baixa sensibilidade, em casos específicos, auxilia na definição de estratégias de tratamento baseados em eliminação de alimentos na dieta, sendo a evidência de resposta celular dirigida possivelmente um resultado mais específico que o teste de leitura imediata, em se tratando da fisiopatologia da EoE. Os

estudos têm mostrados que as dietas dirigidas por testes têm resultados pouco encorajadores, com taxa de resposta de 41% de remissão histológica. No serviço, a rotina é avaliar a sensibilização através dos testes, porém a restrição alimentar é avaliada de forma individualizada.

CrITÉRIOS DiagnÓsticos

DiagnÓstico de certeza de EoE equivale aos seguintes critÉrios(44)

- Sintomas de disfunção esofágica
 - Doenças atópicas concomitantes aumentam a suspeita de EoE
 - Achados endoscÓpicos característicos também contribuem para suspeita, porém não fecham diagnÓstico isoladamente.
- Biopsia do esôfago evidenciando mais de 15 eosinófilos/CGA (equivale ~ 60 eos/mm³)
 - O infiltrado eosinofílico deve ser restrito ao esôfago
- Certificar-se de não haver outra causa sistêmica para eosinofilia esofágica, como descrito abaixo.

DiagnÓstico diferencial da EoE

Existem condições nas quais podem ser encontrados eosinófilos na mucosa esofágica, sem que se tenha diagnÓstico de EoE. Tais condições são incomuns e quando presentes, apresentam outros sinais e sintomas distintos da EoE(7)

- Gastroenterite ou colite eosinofílica com envolvimento esofágico, DRGE, Acalasia ou outras dismotilidades esofágicas, Síndrome Hipereosinofílica, Doença de Crohn com envolvimento esofágico, Infecções fúngicas ou virais, Doenças do tecido conjuntivo, Síndrome de hiper mobilidade, Doenças autoimunes e vasculites, Doenças dermatológicas com envolvimento esofágico (ex. Pênfigo), Reações de hipersensibilidade a drogas, Doença do enxerto versus hospedeiro, entre outras.

Tratamento

Temos como opções terapêuticas, em literatura:(45)

- Corticoide (tópico deglutido ou sistêmico)

A utilização do corticoide sistêmico é reservada aos casos de estenose grave e necessidade de ação antiinflamatória rápida, devido aos efeitos adversos decorrentes do seu uso prolongado.(46)

O corticoide tópico deglutido é uma opção terapêutica, para sua utilização é necessária uma adaptação das apresentações de corticoides tópicos, que em bula seriam inalados, porém são orientados para serem deglutidos, como budesonida em pó (apresentação em cápsulas) ou em suspensão (de nebulização ou nasal), ou o propionato de fluticasona em suspensão (de nebulização). Pode ser usado algum espessante como mel ou sucralose com a finalidade de melhorar a aderência da medicação no esôfago. Menor incidência de efeitos adversos, nenhum grave, sendo a candidíase esofágica encontrada em 10% dos indivíduos em uma revisão sistemática.(47)

As doses terapêuticas mínimas e máximas,(48-50) estabelecidas por idade, das medicações disponíveis são:

Budesonida: Adulto (800-4000mcg/dia); Crianças (500-1000mcg/dia)

Propionato de fluticasona: Adulto (1000-2000mcg/dia); Crianças (500-1000mcg/dia)

Atenção ao uso concomitante de corticóide inalatório em pacientes com asma, pois as doses utilizadas podem ser somadas, ainda que parcialmente, pois há uma parcela que permanece na cavidade oral e é deglutida.

- IBP

Optamos por iniciar o IBP associado ao corticoide tópico deglutido durante as primeiras 8 semanas de tratamento, não sendo mais realizado o tratamento com IBP isolado como critério diagnóstico. Após repetir a EDA, caso haja constatação de melhora

do padrão inflamatório, até mesmo remissão, suspendemos o IBP e reavaliamos após 8 semanas. Caso a remissão se mantenha prosseguimos para redução da dose.

- Dieta de eliminação

A escolha do tratamento com dieta de eliminação de alimentos do consumo do paciente deve ser criteriosa e baseada nas evidências de eficácia. Na prática clínica, nota-se que o tratamento por dieta mostra-se como o de maior dificuldade de adesão, devido a grande interferência que estabelece na rotina do paciente, principalmente na vida social dos adultos. Diferente quando se trata de crianças, que por vezes têm maior aderência ao tratamento com dieta do que com medicação.

São listadas abaixo as opções terapêuticas e suas respectivas eficácias baseadas em literatura: (51-55)

- Eliminação de alimento baseado em teste - 41% de remissão histológica
- Eliminação do leite e derivados - 33-56% de remissão histológica (em crianças)
- Eliminação dos 2 (leite e trigo) - 43 % de remissão histológica
- Eliminação dos 4 (2 + ovo e soja) - 64% de remissão histológica
- Eliminação dos 6 (4 + castanhas e peixes/frutos do mar) - 72% de remissão histológica
- Dieta elementar (fórmula de aminoácidos) - 95% de remissão histológica. Apresenta bons índices de eficácia, porém tem como principal limitação a palatabilidade e custo. Mais factível em crianças menores de 2 anos, porém não se mostra efetiva a longo prazo.

- Dilatação esofágica

Realizada em paciente com estenose persistente do esôfago, não necessariamente no exame que estabelece o diagnóstico, devido a limitações como friabilidade da mucosa e risco de perfuração esofágica.

A dilatação deve ser realizada por médico capacitado e experiente, em ambiente hospitalar ou clínica preparada para possíveis complicações, resguardados os riscos de rotura esofágica como complicação do procedimento. Vale destacar que a dilatação não se mostra eficaz em monoterapia, pois não contempla o tratamento do caráter inflamatório de base da doença.(56)

- Qual tratamento deve ser instituído e para qual paciente:

A seleção dos pacientes candidatos a qual terapêutica permanece a critério do médico que faz o acompanhamento do paciente. Nenhum estudo duplo-cego randomizado foi feito para comparação das terapêuticas convencionais (corticoide e/ou dieta) com o IBP.(42) Temos, com base na literatura, dados que até 50% dos paciente com EoE são respondedores a IBP isoladamente, baseados nos critérios anteriores que preconizavam teste terapêutico de 8 semanas com IBP antes de fechar o diagnóstico de EoE.(57) Também não existem dados suficientes para embasar terapêutica combinada como conduta inicial, devendo ser cogitada apenas na falha do tratamento isolado com uma das opções.(58)

Reavaliações

- Repetir EDA de 8 a 12 semanas após mudança no tratamento (aumento ou redução de dose, adicionado outro tratamento ou mesmo retirado).
- No caso de redução de dose do medicamento, na literatura se preconiza redução de 25 a 50% da dose anterior. Optamos por seguir a mesma conduta com relação a outras doenças atópicas como asma, de reduzir 25% a cada reavaliação.(59)
- Em caso de remissão clínica e histológica da doença, manutenção do tratamento na menor dose que mantenha o paciente com sintomas controladas e reavaliações anuais.

Seguimento ambulatorial

Estudos de acompanhamento a longo prazo são limitados. O acompanhamento dos paciente deve ser baseado em avaliação da sintomatologia, com atenção aos pacientes que acabam se adaptando as limitações e relatam ausência de sintomas, quando na verdade estão convivendo com sintomas e naturalizam.

Apesar de não haver consenso em literatura a respeito do seguimento dos pacientes, acompanhamos os pacientes clinicamente a cada 3 a 4 meses e a realização de exames de endoscopia é conforme a necessidade de reavaliação após mudança de tratamento ou anualmente no caso de remissão dos sintomas e alteração histológica. A terapêutica deve ser mantida na menor dose que foi alcançado o controle dos sintomas e da inflamação na mucosa.(59)

Exames devem ser realizados mesmo nos pacientes que relatam estar assintomáticos, podendo ser com maior intervalo, porém a taxa de recorrência da inflamação e progressão para fibroestenose é alta. A EDA com biópsia ainda é o exame mas confiável para avaliação da inflamação, mas o EED pode ser utilizado como ferramenta para avaliar resposta a terapêutica quando da existência de anéis e estreitamentos da luz esofágica.

Os pacientes devem ser encorajados a manter o tratamento mesmo na ausência de sintomas, por se tratar de uma doença crônica e de caráter evolutivo, que muitas vezes pode manter sua atividade com o paciente oligo ou até mesmo assintomático.

Prognóstico

Por tratar-se de uma doença crônica e recidivante devemos orientar os pacientes quanto a história natural da doença e suas possíveis consequências, quando da ausência de tratamento e seguimento específico. Assim como as doenças atópicas, a EoE apresenta elevadas taxas de recorrência dos sintomas e da inflamação na mucosa

esofágica quando a medicação é reduzida a níveis muito inferiores aos terapêuticos ou mesmo descontinuada.

Discussão

Manter-se atualizado com a evidência que conduz às melhores práticas em medicina ambulatorial tornou-se desafiador diante dos rápidos avanços dos métodos diagnósticos e terapêuticos e da quantidade imensa de informações médicas providas atualmente. Por meio da análise crítica das evidências encontradas em levantamento bibliográfico de publicações científicas pertinentes ao tema, buscou-se elaborar o presente protocolo.

Objetivando integrar todas as orientações que apresentassem potencial de mudança na abordagem e implicações práticas para o atendimento do paciente no mundo real.

Obviamente, existem limitações inerentes à metodologia empregada. A pesquisa bibliográfica é um problema a ser equacionado. Em função da profusão de artigos científicos, torna-se um impasse a escolha dos mais pertinentes. Há também de se considerar a indisponibilidade de bancos de bibliografia. Ademais, a metodologia qualitativa empregada também está sujeita a interpretações do autor.

Diante do amplo espectro de informações encontradas também não se pretendeu esgotar completamente o tema, focando-se nas orientações práticas de manejo ambulatorial do paciente e abrindo a discussão de maneiras de aprimorar o atendimento e o ensino no hospital que se responsabiliza em formação de acadêmicos e residentes.

Apesar das limitações inerentes ao método apresentadas, o estudo foi capaz de produzir orientações objetivas e de fácil entendimento para a condução ambulatorial de pacientes com EoE, otimizando diagnóstico, tratamento e seguimento.

Conclusão

A implementação deste protocolo de assistência auxilia na tomada de decisões da prática clínica do médico assistente do paciente com EoE. Como qualquer protocolo de condutas, não se pretende que o leitor atenda à estas recomendações de forma dogmática, e sim orientativa. O raciocínio clínico é insubstituível nos momentos de decisão e estas recomendações desejam ser instrumento seguro aos médicos para auxiliá-los em seus atos.

Abordando os tópicos diagnóstico e tratamento, o principal objetivo deste trabalho focou a uniformização de condutas por meio protocolar na intenção de diminuir a morbidade da doença quando se trata de atraso no diagnóstico e condução ambulatorial equivocada.

Desta forma prática, objetiva e de fácil acesso, pretende-se colaborar ainda mais com o aprimoramento da prática diária do médico assistente e com o aperfeiçoamento do ensino em hospital-escola para a graduação e residência médicas.

Sua correta aplicação resultará na melhoria dos resultados específicos ao paciente e ao ensino, favorecimento de menor morbidade, além de diminuição dos custos no atendimento global dos pacientes.

Referências Bibliográficas

1. Landres RT, Kuster GG, Strum WB. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. *Gastroenterology* 1978;74(6):1298–301.
2. Moawad FJ, Cheng E, Schoepfer A, et al. Eosinophilic esophagitis: current perspectives from diagnosis to management. *Ann N Y Acad Sci* 2016;1380(1):204–17.
3. Pesek RD MD, Gupta SK MD. Emerging drugs for eosinophilic esophagitis. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2018 Jun;23(2):173-183. doi: 10.1080/14728214.2018.1483335. Epub 2018 Jun 8.
4. Arias A, Perez-Martinez I, Tenias JM, et al. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:3–15.
5. Clayton F, Peterson K. Eosinophilic Esophagitis: Pathophysiology and Definition. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 28 (2018) <https://doi.org/10.1016/j.giec.2017.10.001> giendo.theclinics.com 1052-5157/18/^a 2017 Published by Elsevier Inc.
6. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J* 2017;5:335–358.
7. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, et al. ACG clinical guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol* 2013;108:679–92.
8. Dellon ES. Epidemiology of eosinophilic esophagitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2014;43(2):201–18.
9. Hruz P, Straumann A, Bussmann C, et al. Escalating incidence of eosinophilic esophagitis: a 20-year prospective, population-based study in Olten County, Switzerland. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128(6):1349–50.e5.
10. Dalby K, Nielsen RG, Kruse-Andersen S, et al. Eosinophilic oesophagitis in infants and children in the region of southern Denmark: a prospective study of prevalence and clinical presentation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51(3): 280–2.
11. Giriens B, Yan P, Safroneeva E, et al. Escalating incidence of eosinophilic esophagitis in Canton of Vaud, Switzerland, 1993-2013: a population-based study. *Allergy* 2015;70(12):1633–9.
12. Assiri AM, Saeed A. Incidence and diagnostic features of eosinophilic esophagitis in a group of children with dysphagia and gastroesophageal reflux disease. *Saudi Med J* 2014;35(3):292–7.
13. Kapel RC, Miller JK, Torres C, et al. Eosinophilic esophagitis: a prevalent disease in the United States that affects all age groups. *Gastroenterology* 2008;134(5): 1316–21.
14. Straumann A, Aceves SS, Blanchard C, et al. Pediatric and adult eosinophilic esophagitis: similarities and differences. *Allergy* 2012;67(4):477–90.
15. Lucendo AJ, Sanchez-Cazalilla M. Adult versus pediatric eosinophilic esophagitis: important differences and similarities for the clinician to understand. *Expert Rev Clin Immunol* 2012;8(8):733–45.
16. González-Cervera J; Arias Á; Redondo-González O; et al. The association between atopic manifestations and eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Allergy Asth Immunol* 2017
17. Syed AA, Andrews CN, Shaffer E, et al. The rising incidence of eosinophilic oesophagitis is associated with increasing biopsy rates: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36(10):950–8.
18. Dellon ES, Erichsen R, Baron JA, et al. The increasing incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis outpaces changes in endoscopic and biopsy practice: national population-based estimates from Denmark. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41(7):662–70.

19. Chen JW, Pandolfino JE, Lin Z, et al. Severity of endoscopically identified esophageal rings correlates with reduced esophageal distensibility in eosinophilic esophagitis. *Endoscopy* 2016;48:794–801.
20. Lucendo AJ, De Rezende L. Endoscopic dilation in eosinophilic esophagitis: a treatment strategy associated with a high risk of perforation. *Endoscopy* 2007; 39(4): 376 [author reply: 377].
21. Schoepfer AM, Straumann A, Panczak R, et al. Development and validation of a symptom-based activity index for adults with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2014;147:1255–66.
22. Safroneeva E, Straumann A, Coslovsky M, et al. Symptoms have modest accuracy in detecting endoscopic and histologic remission in adults with eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2016;150:581–90.
23. Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology* 2013;145:1230–6.
24. Wen T, Dellon ES, Moawad FJ, et al. Transcriptome analysis of proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia reveals proton pump inhibitor-reversible allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:187–197.
25. Molina-Infante J, Rivas MD, Hernandez-Alonso M, et al. Proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia correlates with downregulation of eotaxin-3 and Th2 cytokines overexpression. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 40: 955–965.
26. Cheng E, Zhang X, Huo X, et al. Omeprazole blocks eotaxin-3 expression by oesophageal squamous cells from patients with eosinophilic oesophagitis and GORD. *Gut* 2013;62:824–832.
27. Patel DA, Vaezi MF. Utility of esophageal mucosal impedance as a diagnostic test for esophageal disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2017;33(4):277–84.
28. Clayton F, Fang JC, Gleich GJ, et al. Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE. *Gastroenterology* 2014;147(3):602–9.
29. Katzka DA, Geno DM, Ravi A, et al. Accuracy, safety, and tolerability of tissue collection by Cytosponge vs endoscopy for evaluation of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:77–83.
30. Fillon SA, Harris JK, Wagner BD, et al. Novel device to sample the esophageal microbiome: the esophageal string test. *PLoS One* 2012;7:e42938.
31. Cunnion KM, Willis LK, Minto HB, et al. Eosinophil quantitated urine kinetic: a novel assay for assessment of eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2016;116:435–9.
32. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, et al. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:30–36.
33. Remedios M, Campbell C, Jones DM, et al. Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate. *Gastrointest Endosc* 2006;63:3–12.
34. Croese J, Fairley SK, Masson JW, et al. Clinical and endoscopic features of eosinophilic esophagitis in adults. *Gastrointest Endosc* 2003;58:516–522.
35. Kahn J, Bussmann C, Beglinger C, et al. Exercise-induced chest pain: an atypical manifestation of eosinophilic esophagitis. *Am J Med* 2015;128:196–199.
36. Lucendo AJ, Arias A, Tenias JM. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:624–629.
37. Hirano I, Moy N, Heckman MG, et al. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut* 2013;62:489–95.

38. Alexander, J A. Endoscopic and Radiologic Findings in Eosinophilic Esophagitis. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* 28 (2018) 47–57.
39. Kim HP, Vance RB, Shaheen NJ, et al. The prevalence and diagnostic utility of endoscopic features of eosinophilic esophagitis: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:988–96.e5.
40. Gentile N, Katzka D, Ravi K, et al. Oesophageal narrowing is common and frequently under-appreciated at endoscopy in patients with oesophageal eosinophilia. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:1333–40.
41. Collins MH. Histopathologic features of eosinophilic esophagitis and eosinophilic gastrointestinal diseases. *Gastroenterol Clin North Am* 2014;43:257–268.
42. Collins MH, Martin LJ, Alexander ES, et al. Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring. *Dis Esophagus*. 2016 Feb; doi: 10.1111/dote.12470.
43. 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
44. Dellon ES, Liacouras CA, Molina-Infante J, et al. Updated International Consensus Diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: Proceedings of the AGREE conference. *Gastroenterology* 2018. doi: 10.1053/j.gastro.2018.07.009.
45. Abe Y, Sasaki Y, Yagi M, et al. Diagnosis and treatment of eosinophilic esophagitis in clinical practice. *Clin J Gastroenterol*. 2017 Apr;10(2):87-102. Epub 2017 Feb 28.
46. Liacouras CA, Wenner WJ, Brown K, et al. Primary eosinophilic esophagitis in children: successful treatment with oral corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26(4):380–5.
47. Chuang MYA, Chinnaratha MA, Hancock DG, et al. Topical steroid therapy for the treatment of eosinophilic esophagitis (EoE): a systematic review and metaanalysis. *Clin Transl Gastroenterol* 2015;6:e82.
48. Furuta, GT; Katzka, DA. Eosinophilic Esophagitis. *N Engl J Med* 2015; 373:1640-1648
49. Hirano I, Williams J, Collins MH, et al. Clinical features at baseline are not clearly associated with symptomatic placebo response in adolescents and adults with eosinophilic esophagitis during a placebo run-in period of a double-blind, randomized, controlled trial of budesonide oral suspension. *Gastroenterology* 2017;152:S854.
50. Miehlke S, Hruz P, Vieth M, et al. A randomised, double-blind trial comparing budesonide formulations and dosages for short-term treatment of eosinophilic oesophagitis. *Gut* 2016;65:390–9.
51. Lucendo AJ. Meta-analysis-based guidance for dietary management in eosinophilic esophagitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2015;17:464.
52. Warners MJ, Vlieg-Boerstra BJ, Bredenoord AJ. Elimination and elemental diet therapy in eosinophilic oesophagitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; 29:793–803.
53. Kagalwalla AF, Amsden K, Shah A, et al. Cow's milk elimination: a novel dietary approach to treat eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55:711-6.
54. Molina-Infante J, Arias A, Barrio J, et al. Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: a prospective multicenter study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1093–9.e1.
55. Molina-Infante J, Lucendo AJ. Dietary therapy for eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2018, vol 142, number 1.
56. Schoepfer AM, Gonsalves N, Bassman C, et al. Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: effectiveness, safety and impact on underlying inflammation. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1062–70.

57. Lucendo AJ, Arias A, Molina-Infante J. Efficacy of proton pump inhibitor drugs for inducing clinical and histologic remission in patients with symptomatic esophageal eosinophilia: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:13–22.
58. Molina-Infante J, Rodriguez-Sanchez J, Martinek J, et al. Long-Term loss of response in Proton Pump Inhibitor-Responsive Esophageal Eosinophilia is uncommon and influenced by CYP2C19 Genotype and Rhinoconjunctivitis. *Am J Gastroenterol* 2015; 110:1567-75.
59. Shah NA, Albert DM, et al. Managing eosinophilic esophagitis: challenges and solutions, *Clinical and Experimental Gastroenterology* 2016;9 281-290.