



Desfechos clínicos de pacientes pediátricos com esofagite eosinofílica em um serviço terciário

Palavras-Chave: *Esofagite Eosinofílica, Gastroenterologia, Pediatria*

Autores(as):

Ramon Borges Figueiredo. Aluno do 5º ano de Medicina - FCM/UNICAMP
Prof.^a Dr.^a Maria Ângela Bellomo Brandão. Professora Doutora Livre Docente - Departamento de Pediatria, FCM/UNICAMP

INTRODUÇÃO

A esofagite eosinofílica (EEo) é uma doença crônica imunomediada caracterizada por inflamação esofágica predominantemente eosinofílica. Em adolescentes e em adultos, a doença se manifesta principalmente por disfagia e impactação alimentar. Os sintomas em crianças são inespecíficos, incluindo dificuldades para se alimentar, náuseas, vômitos, dor abdominal, e prejuízo no crescimento (FERNANDEZ-BECKER, 2021; PAPADOPOULOUS et al., 2014). Em uma casuística brasileira com 29 pacientes pediátricos, os sintomas mais comuns foram vômitos (52%) e dor abdominal (38%) (FERREIRA et al., 2008). Há uma maior predisposição para que indivíduos atópicos apresentem EEo, sendo interpretada como uma manifestação tardia da marcha atópica (dermatite atópica, alergia alimentar IgE-mediada, asma, rinite alérgica). Há também maior incidência de EEo em pacientes com atresia de esôfago (DALL et al., 2021; PAGLIARA et al., 2022).

A incidência de EEo varia de 0,7/100.000 a 2,6/100.000, e a prevalência de 10/100.000 a 57/100.000 (MOAWAD 2017). Em 2018, Strozzi et al relataram frequência de 5,2% de EEo em pacientes pediátricos com sintomas esofágicos. A EEo é mais comum na raça branca e em homens. Nas crianças, há maior incidência em pacientes em idade escolar, com pico em torno dos 10 anos de idade (DALL et al., 2021; GONZÁLEZ-CERVERA et al., 2017; FERNANDEZ-BECKER, 2021; PAGLIARA et al., 2022; SALGADO e ROCCA, 2018).

O diagnóstico da EEo envolve avaliação clínica e histológica. O quadro clínico de disfunção esofágica (vômitos, refluxo, impactação alimentar, dificuldades de alimentação, dor abdominal), associado à análise de imagens endoscópicas e biópsia esofágica sugerem o diagnóstico. A doença que se manifesta em crianças pode apresentar mucosa macroscopicamente normal, o que torna imperativo a realização de rotina de biópsias esofágicas nos terços proximal e distal do esôfago quando é realizada endoscopia digestiva alta (EDA) (PAPADOPOULOU et al., 2014; FERREIRA et al., 2019).

A EEo classicamente se apresenta à endoscopia com placas brancas (*white specks*) que são representações do exsudato eosinofílico. Podem ser percebidos também edema de mucosa, sulcos lineares, anéis esofágicos e estenoses. Em casos graves, podemos encontrar o chamado “aspecto em papel crepom” (*crepe-paper esophagus*), resultado do remodelamento pela inflamação (FURUTA e KATZKA, 2015). A escala de referência endoscópica para EEo, a EREFS (*Endoscopic Reference Score*) foi criada por Hirano e colaboradores (2013) para tornar objetiva a avaliação e a abordagem terapêutica.

O diagnóstico de EEO é estabelecido com o achado de eosinofilia (≥ 15 eosinófilos/campo ou ≥ 60 eosinófilos/mm²) em biópsia esofágica, associado a clínica e endoscopia compatíveis. Os diagnósticos diferenciais incluem infecções parasitárias, vasculites, leiomiomatose esofagiana e doença de Crohn (PAPADOPOULOU et al., 2014; FURUTA e KATZKA, 2015).

Os alvos terapêuticos no tratamento da EEO são redução de sintomas, prevenção de complicações fibróticas do esôfago e remissão histológica do infiltrado eosinofílico. Ainda não há um método não invasivo para avaliar se há controle da doença sem realizar novas avaliações histológicas. O estudo COREOS (*Core outcome set for therapeutic studies in eosinophilic esophagitis*) estabeleceu a contagem de pico de eosinófilos (PEC) e o sistema de pontuação histológica da EEO (EEO-HSS) para padronização da avaliação histopatológica, sendo definida remissão se houverem < 15 eosinófilos/campo ou < 60 eosinófilos/mm² (MA et al., 2021; UCHIDA et al., 2023).

O tratamento da EEO envolve medicamentos e medidas não-farmacológicas. Dentre as estratégias farmacológicas temos o uso de inibidor da bomba de prótons (IBP), corticoesteróides tópicos, e mais recentemente imunobiológicos (dupilumabe). As terapias não farmacológicas envolvem restrições dietéticas, e dilatações endoscópicas em estenoses importantes (DELLON et al., 2013, 2018; LUCENDO et al., 2017).

METODOLOGIA:

O estudo se caracterizou como observacional, analítico, do tipo coorte (retrospectivo). Foram levantados dados sociodemográficos, idade do início de sintomas e do diagnóstico, tempo até o diagnóstico, tratamentos administrados, resposta aos tratamentos, informações endoscópicas e histológicas, tempo de acompanhamento e desfechos registrados na última consulta realizada. Todos os dados foram levantados a partir de pacientes do ambulatório de Pediatria do Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), um serviço terciário que atende casos de alta complexidade em consultas de diferentes especialidades, de pacientes provindos da região de Campinas (DRS VII) e outros locais do país. Foram incluídos no estudo pacientes de 0 a 18 anos incompletos atendidos na Ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, com diagnóstico confirmado de esofagite eosinofílica, no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2024. Os indivíduos que apresentarem dados incompletos foram excluídos.

A avaliação endoscópica foi feita pela escala EREFS (Endoscopic Reference Score), um sistema utilizado para descrever os achados endoscópicos na esofagite eosinofílica, permitindo avaliação sistemática da atividade inflamatória e das alterações estruturais do esôfago (HIRANO et al, 2013). A escala avalia cinco domínios: (1) Edema, (2) Anéis esofágicos (fixos ou transitórios), (3) Exsudatos esbranquiçados, (4) Estrias lineares (sulcos longitudinais) e (5) Estenoses/esôfago em “papel crepom”. Cada achado recebe uma pontuação de gravidade (geralmente de 0 a 2 ou 3, dependendo da variável), e os escores podem ser utilizados para estimar a atividade inflamatória e o grau de remodelamento esofágico.

A amostra e suas características foram apresentadas de maneira descritiva. Os dados foram tabulados e analisados com o uso do programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 28.0 (IBM, Armonk, NY, USA). Após a tabulação, foi verificada a normalidade da distribuição. Caso as variáveis analisadas apresentassem distribuição normal, foram utilizados testes paramétricos, do tipo "T" de *Student* e Análise de Variância (ANOVA). Caso a distribuição não fosse normal, seriam utilizados testes não-paramétricos do tipo Mann-Whitney e Kruskal Wallis. Para as análises de risco, os valores dos *Odds Ratio* brutos (não ajustados) foram determinados por regressão logística univariada. Foram selecionadas para o modelo multivariado as variáveis que apresentaram valor menor que 0,20 na análise univariada. Os valores de *Odds*

Ratio ajustados foram determinados por regressão logística multivariada não condicional, método *Forward Stepwise (wald)*, com valor de "p" de inclusão 0,05 e de exclusão 0,10.

RESULTADOS E DISCUSSÃO:

Neste estudo retrospectivo de pacientes pediátricos com EE, observamos uma prevalência significativa de indivíduos do sexo masculino (61,5%), o que está de acordo com a literatura, que aponta um predomínio masculino em torno de 2:1 a 3:1 nessa condição (FERNANDEZ-BECKER, 2021; FURUTA & KATZKA, 2015). A mediana da idade de início dos sintomas foi de 4,66 anos, refletindo a apresentação típica na infância, frequentemente em idade pré-escolar, e condizente com outros estudos brasileiros e internacionais (FERREIRA et al., 2008; PAPADOPOULOU et al., 2014). A alta frequência de comorbidades atópicas (71,8%) também reforça o fenótipo alérgico da EEO, especialmente em pacientes com história de alergia alimentar IgE mediada (30,7%), destacando a importância da avaliação imunológica nesses casos. A manifestação clínica predominante foi dor abdominal (38,8%), seguida de disfagia (36,1%) e vômitos (36,1%). Embora a impactação alimentar tenha sido menos frequente (12,8%), sua presença em crianças pequenas é sempre um sinal de alarme e pode ser subestimada devido à dificuldade de comunicação em faixas etárias menores. O tempo médio até o diagnóstico foi prolongado (13 meses; IQR 3,75–35,5), refletindo o atraso diagnóstico frequentemente reportado na EEO, em parte devido à inespecificidade dos sintomas e à sobreposição com outras condições gastrointestinais, como refluxo gastroesofágico e dispepsia funcional (FURUTA & KATZKA, 2015). A longa duração de seguimento (mediana de 5,8 anos) permitiu uma avaliação robusta dos desfechos clínicos e terapêuticos. Com relação ao tratamento, a maioria dos pacientes recebeu inibidores de bomba de prótons (IBP) (89,2%) e corticosteroides tópicos deglutidos (70,3%). A dieta de exclusão foi prescrita a 75,7%, reforçando o papel da intervenção dietética na abordagem da EEO em crianças (PAPADOPOULOU et al., 2014). No entanto, apenas um paciente utilizou dupilumabe, refletindo sua aplicação ainda limitada no contexto pediátrico, apesar de seu potencial como terapêutica biológica promissora para casos refratários (DALL et al., 2021). Apesar do manejo multidisciplinar, apenas 46,2% dos pacientes atingiram remissão clínica e histológica na última consulta. A análise estatística (teste exato de Fisher e Kruskal-Wallis) não identificou associação significativa entre os desfechos de remissão e variáveis como idade de início dos sintomas, sexo, tipo de tratamento, nem duração do seguimento ($p > 0,05$ para todas as comparações). Os dados são apresentados na Tabela 1.

Esses achados sugerem uma heterogeneidade considerável na resposta terapêutica, apontando para a necessidade de abordagens mais individualizadas, que levem em conta possíveis fenótipos distintos de EEO, como já proposto em revisões recentes (FERNANDEZ-BECKER, 2021).

No aspecto endoscópico, conforme avaliação pela escala EREFS, os achados predominantes foram inflamatórios, com alta frequência de estrias (Grau 1 em 56,4%) e exsudatos (Grau 1 em 53,8%). Os achados de remodelamento, como estenoses e anéis fixos, foram menos frequentes, o que é esperado na população pediátrica, dado o menor tempo de doença crônica. Apenas dois pacientes (5,1%) apresentaram anéis de grau 2 e um paciente (2,5%) apresentava estenose. Isso reforça a importância do diagnóstico precoce e do controle adequado da inflamação para evitar complicações estruturais a longo prazo (FURUTA & KATZKA, 2015) (Tabela 2).

Tabela 1. Características clínicas de pacientes pediátricos com esofagite eosinofílica.

	Atividade N=21	Remissão N = 18	p
Sexo (Masculino)	12	12	0,74 ¹
Restrição de dieta	14	14	0,49 ¹
Inibidor de bomba de prótons	19	14	0,27 ¹
Corticoide deglutido	16	10	0,38 ¹
Dupilumabe	0	1	0,46 ¹
Idade de início de sintomas (anos)	5,17 (2,0-8,0) *	3,63 (1,4-7,9) *	0,93 ²
Tempo de seguimento (anos)	3,3 (2,3-6,7) *	6,5 (2,8-7,9) *	0,60 ²

* Mediana (Intervalo interquartil)

A análise estatística foi realizada com o teste exato de Fisher¹ e Kruskal-Wallis²

Tabela 2. Classificação das endoscopias dos pacientes pediátricos com esofagite eosinofílica de acordo com a escala EREFS (*Endoscopic Reference Score*)

Escala eREFS	N = 39
Edema	
Grau 0	25
Grau 1	11
Grau 2	3
Anéis fixos	
Grau 0	37
Grau 1	0
Grau 2	2
Grau 3	0
Anéis transitórios	
Grau 0	0
Grau 1	0
Exsudatos	
Grau 0	11
Grau 1	21
Grau 2	7
Estrias	
Grau 0	15
Grau 1	22
Grau 2	2

Estenoses	
Grau 0	38
Grau 1	1
Estreitamento de calibre	
Grau 0	37
Grau 1	2
Esôfago em papel crepom	
Grau 0	38
Grau 1	0

CONCLUSÕES:

Embora o número de pacientes em remissão seja considerável, a ausência de associações estatisticamente significativas com as variáveis analisadas evidencia a complexidade da Esofagite Eosinofílica pediátrica e as lacunas ainda existentes na predição de resposta terapêutica. Isso reforça a necessidade de investigações futuras com amostras maiores e delineamentos prospectivos, incluindo biomarcadores moleculares e imunológicos que possam orientar terapias mais eficazes e personalizadas.

BIBLIOGRAFIA:

- DALL, Leticia et al.** Esofagite eosinofílica: uma revisão narrativa. *Arq Asma Alerg Imunol*, v. 5, n. 2, p. 135–176, 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.5935/2526-5393.20210023>>
- DELLON, Evan S. et al.** ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EEO). *American Journal of Gastroenterology*, v. 108, n. 5, p. 679–692, Maio 2013.
- DELLON, Evan S. et al.** Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. 1 Out 2018, [S.l.]: W.B. Saunders, 1 Out 2018. p. 1022- 1033.e10.
- FERNANDEZ-BECKER, Nielsen Q.** Eosinophilic Esophagitis: Incidence, Diagnosis, Management, and Future Directions. *Gastroenterology Clinics of North America*. [S.l.]: W.B. Saunders. , 1 Dez 2021
- FERREIRA, Cristina Targa et al.** Eosinophilic esophagitis—Where are we today? *Jornal de Pediatria*. [S.l.]: Elsevier Editora Ltda. , 1 Maio 2019
- FERREIRA, Cristina Targa et al.** ESOFAGITE EOSINOFÍLICA EM 29 PACIENTES PEDIÁTRICOS. *Arq Gastroenterol*. [S.l.: s.n.], 2008.
- FURUTA, Glenn T. e KATZKA, David A.** Eosinophilic Esophagitis. *New England Journal of Medicine*, v. 373, n. 17, p. 1640–1648, 22 Out 2015. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1502863>>.
- GONZÁLEZ-CERVERA, Jesús et al.** Association between atopic manifestations and eosinophilic esophagitis: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, v. 118, n. 5, p. 582- 590.e2, 1 Maio 2017.
- HIRANO, Ikuo et al.** Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: Validation of a novel classification and grading system. *Gut*, v. 62, n. 4, p. 489–495, Abr 2013.
- LUCENDO, Alfredo J. et al.** Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterology Journal*. [S.l.]: SAGE Publications Ltd. , 1 Abr 2017
- MA, Christopher et al.** A Summary of the Meetings of the Development of a Core Outcome Set for Therapeutic Studies in Eosinophilic Esophagitis (COREOS) International Multidisciplinary Consensus. 1 Set 2021, [S.l.]: W.B. Saunders, 1 Set 2021. p. 778–784.
- PAGLIARA, Camilla et al.** Eosinophilic Esophagitis in Esophageal Atresia: Is It Really a New Disease? *Children*, v. 9, n. 7, 1 Jul 2022.
- PAPADOPOULOU, A. et al.** Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, v. 58, n. 1, p. 107–118, Jan 2014.
- SALGADO, Karen V. Stave e ROCCA, Ana M.** Eosinophilic esophagitis and esophageal atresia: Coincidence or causality? *Archivos Argentinos de Pediatría*, v. 116, n. 1, p. e61–e69, 1 Feb 2018.
- STROZZI, Daniel e colab. **Frequency of Esophageal Eosinophilia in a Pediatric Population from Central Brazil**. *Scientific Reports*, v. 8, n. 1, 1 Dez 2018.
- UCHIDA, Amiko M. et al.** Recent Advances in the Treatment of Eosinophilic Esophagitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, v. 11, n. 9, p. 2654–2663, 1 Set 2023.