Adriana Márcia da Silva Cunha Barbosa

**Eosinofilia esofágica em pacientes com
anafilaxia à proteína do leite de vaca**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Programa de Alergia e Immunopatologia

Orientador: Prof. Dr Fábio Fernandes Morato Castro

São Paulo

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Barbosa, Adriana Márcia da Silva Cunha

Eosinofilia esofágica em pacientes com anafilaxia à proteína do leite de vaca /
Adriana Márcia da Silva Cunha Barbosa. -- São Paulo, 2016.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Alergia e Imunopatologia.

Orientador: Fábio Fernandes Morato Castro.

Descritores: 1.Anafilaxia 2.Substitutos do leite humano 3.Hipersensibilidade
alimentar 4.Hipersensibilidade a leite 5.Eosinofilia 6.Eosinófilos 7.Esofagite
8.Esofagite eosinofílica 9.Esôfago

USP/FM/DBD-245/16

DEDICATÓRIA

Em primeiro lugar ao meu amado esposo, amigo e companheiro **Vinícius** que está ao meu lado todos os dias, sempre me protegendo e apoiando, sempre contagiando nossas vidas com seu ânimo, inteligência, honestidade, alegria e idéias inovadoras. Obrigada por incentivar e compartilhar meus sonhos!

A minha filha **Débora** que ainda está em meu ventre e que já me enche de alegria, sonhos e um amor incondicional.

A minha mãe **Nazareth** que sempre me ensinou que para tudo há solução e que “não consigo não existe no dicionário”.

Ao meu pai **Oreste** que sempre me incentivou a estudar e a cada vez dar o melhor de mim.

Aos meus sogros **Antônio e Eroni** que me apoiam no dia-a-dia com amor e carinho.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a **Deus** em primeiro lugar porque em nada há razão na vida sem **Ele**.

À Dra **Ariana Yang** por demonstrar brilho no olhar e paixão pela nossa especialidade. Por me ensinar a admirar e acreditar cada vez mais na ciência. Por me incentivar desde o início, ressaltando sempre o que há de melhor em mim e em todos a sua volta. Pela amizade e carinho. Por tudo que aprendi com a sua sabedoria. Serei eternamente grata pelas oportunidades e ensinamentos.

Ao Dr **Fábio Morato Castro** por me ensinar a arte e a importância de questionar, através de seus muitos discursos em forma de “brainstorm”. Por me ensinar a excelência de se fazer medicina e nos comportar de maneira humilde. Obrigada por tantas lições aprendidas. Obrigada pelo exemplo de profissional.

Aos meus queridos amigos e companheiros de pós-graduação: **Paula, Patrícia, Roberta, Juliana, Pablo e Daniel**. As coisas não seriam tão agradáveis sem a amizade e companheirismo de vocês.

Aos funcionários do hospital **Júnior, Rosana e Eleni** que sempre estiveram prontos a me ajudar.

À Dra **Silvia Cardoso** por colaborar com a padronização das endoscopias realizadas no Instituto da Criança.

Ao Dr **Ulysses Doria** por colaborar e demonstrar tanto empenho nos afazeres estatísticos desta pesquisa.

Aos membros da qualificação: Dr **Clóvis Galvão**, Dr **Tomás Navarros** e Dra **Ana Paula Moschione Castro** por suas preciosas sugestões.

Ao Dr **Jorge Kalil** por nos aconselhar e criticar, sempre com o objetivo de nos aprimorar como pesquisadores.

Aos **pacientes e seus familiares** que nos ensinam todos os dias e nos possibilitam desvendar um pouco dos mistérios da medicina.

*“Feliz o homem que acha sabedoria, e o homem que adquire
conhecimento;
Porque melhor é o lucro que ela dá do que o da prata, e melhor a
sua renda do que o ouro mais fino.
Mais preciosa é do que pérolas, e tudo o que podes desejar não é
comparável a ela.
Os seus caminhos são caminhos deliciosos, e todas as suas
veredas, paz.
É árvore de vida para os que a alcançam, e felizes são todos os
que a retêm.”*

Provérbios 3: 13-18.

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

SUMÁRIO

Lista de Siglas	
Lista de Quadros	
Lista de Figuras	
Lista de Tabelas	
Resumo	
Abstract	

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	REVISÃO DE LITERATURA	3
1.1.1	ESOFAGITE EOSINOFÍLICA	3
1.1.2	EPIDEMIOLOGIA	4
1.1.3	FISIOPATOGÊNESE	5
1.1.4	QUADRO CLÍNICO	6
1.1.5	DIAGNÓSTICO	7
1.1.6	CARACTERÍSTICAS ENDOSCÓPICAS	7
1.1.7	ACHADOS HISTOLÓGICOS	8
1.1.8	TRATAMENTO	9
1.1.9	PROGNÓSTICO	13
1.2	ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE DE VACA	14
1.2.1	EPIDEMIOLOGIA	14
1.2.2	PATOGÊNESE	15
1.2.3	QUADRO CLÍNICO	16
1.2.4	HISTÓRIA NATURAL DA ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE DE VACA	17
1.2.5	DIAGNÓSTICO	17
1.3	MARCHA ATÓPICA	18
2	OBJETIVOS	20
2.1	OBJETIVO PRINCIPAL	21
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
3	MATERIAL E MÉTODOS	22
3.1	CASUÍSTICA	23

3.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	23
3.3	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	23
3.4	SELEÇÃO DE PACIENTES.....	24
3.5	ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA	25
3.6	CLASSIFICAÇÃO DE EOSINOFILIA APÓS REALIZAÇÃO DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA	26
3.7	USO DE INIBIDOR DE BOMBA DE PRÓTONS	28
3.8	ANÁLISE DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA.....	28
3.9	ANÁLISE DE EOSINÓFILOS EM MUCOSA DE ESÔFAGO	30
3.10	AVALIAÇÃO CLÍNICA.....	30
3.11	COLETA DE SANGUE PARA EXAMES LABORATORIAIS	31
3.12	COMITÊ DE ÉTICA.....	32
3.13	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	32
4	RESULTADOS	34
4.1	CASUÍSTICA E DADOS DEMOGRÁFICOS (GÊNERO E IDADE)	35
4.2	FREQÜÊNCIA DE EOSINOFILIA ESOFÁGICA, ESOFAGITE EOSINOFILICA E EOSINOFILIA RESPONSIVA A INIBIDOR DE BOMBA DE PRÓTONS.....	36
4.3	MANIFESTAÇÕES GASTROINTESTINAIS E USO DE MEDICAÇÕES.....	38
4.4	ALTERAÇÕES ENDOSCÓPICAS	43
4.5	NÚMERO DE EOSINÓFILOS ENCONTRADOS EM HISTOLOGIA DE ESOFAGO	45
4.6	ASSOCIAÇÃO COM DOENÇAS ATÓPICAS	47
4.7	ACHADOS LABORATORIAIS	48
5	DISCUSSÃO	49
6	CONCLUSÕES.....	55
7	ANEXOS	58
8	REFERÊNCIAS.....	66

APÊNDICES

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

LISTA DE SIGLAS

APLV	Alergia à Proteína do Leite de Vaca
CGA	Campo de Grande Aumento
DRGE	Doença do Refluxo Gastroesofágico
EDA	Endoscopia Digestiva Alta
EE	Eosinofilia Esofágica
EoE	Esofagite Eosinofílica
IBP	Inibidor de Bomba de Prótons
IgE	Imunoglobulina E
LV	Leite de Vaca

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Doses de corticoides tópicos e sistêmicos para tratamento de Esofagite Eosinofílica	12
Quadro 2 - Manifestações clínicas de alergia à proteína do leite de vaca	16
Quadro 3 - Sistema de referência de escore endoscópico para pacientes com esofagite eosinofílica	29

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Classificação de eosinofilia em esôfago após realização de endoscopia digestiva alta e tratamento com inibidor de bomba de prótons	27
Figura 2 - Distribuição dos casos de eosinofilia esofágica de acordo com presença de sintomas esofágicos prévios e resposta ao inibidor de bomba de prótons.....	37
Figura 3 - Classificação de sintomas gastrointestinais em pacientes com eosinofilia esofágica (n=34).....	38
Figura 4 - Uso de corticóide nasal e corticóide inalado em pacientes com e sem eosinofilia esofágica	39
Figura 5 - Alterações endoscópicas encontradas nos pacientes com eosinofilia esofágica	43
Figura 6 - Relação entre sintomas gastrointestinais e escore endoscópico de esofagite eosinofílica em pacientes com eosinofilia esofágica ...	44
Figura 7 - Alterações endoscópicas encontradas em pacientes sem eosinofilia esofágica	45
Figura 8 - Número de eosinófilos encontrados em esôfago de pacientes com eosinofilia esofágica	46
Figura 9 - Distribuição de manifestações atópicas em pacientes com e sem eosinofilia esofágica (n=89).....	47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição dos casos de esofagite eosinofílica, eosinofilia esofágica responsiva ao inibidor de bomba de prótons e eosinofilia esofágica de acordo com a presença de sintomas gastrointestinais.....	40
Tabela 2 - Distribuição de frequência de sintomas gastrointestinais em pacientes com e sem eosinofilia esofágica.....	41
Tabela 3 - Número de eosinófilos encontrados em histologia de esôfago em pacientes com eosinofilia esofágica	46
Tabela 4 - Resultados laboratoriais de pacientes com e sem eosinofilia esofágica (n=89).....	48
Tabela 5 - Dados de pacientes sem eosinofilia esofágica	64
Tabela 6 - Dados de pacientes com eosinofilia esofágica	65

RESUMO

Barbosa AMSC. *Eosinofilia esofágica em pacientes com anafilaxia à proteína do leite de vaca* [Dissertação.] São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2016.

Esofagite Eosinofílica é uma doença inflamatória crônica restrita ao esôfago e imune mediada por antígenos. Sua prevalência descrita varia desde 0,4%, numa população geral, até 15% em pacientes com sintomas de disfagia. Já se conhece sua associação com doenças atópicas, anafilaxia e alergia alimentar, sendo o leite de vaca um dos principais alimentos envolvidos. Existem relatos recentes de casos em que pacientes foram diagnosticados com esofagite eosinofílica após serem submetidos à imunoterapia oral com o alimento causador de sua alergia alimentar mediada por IgE. Porém, em nenhum destes casos foi avaliado previamente se os mesmos pacientes já não apresentavam eosinofilia esofágica latente e/ou sintomas subjetivos sugestivos da doença. Considerando que, atualmente, um dos tratamentos mais promissores para alergia alimentar é a imunoterapia oral, justificou-se a necessidade de entender se esofagite eosinofílica seria de fato uma complicação do tratamento, ou se seria uma condição pré ou coexistente. Portanto, o objetivo deste trabalho foi avaliar a frequência de eosinofilia esofágica em pacientes com anafilaxia à proteína do leite de vaca. Foram analisados 89 pacientes matriculados no ambulatório de alergia alimentar do HC-FMUSP, com mediana de idade de 8 anos e que apresentavam anafilaxia ao leite de vaca. Todos foram submetidos à endoscopia digestiva alta com biópsias de esôfago, estômago e duodeno. Dados demográficos, comorbidades atópicas, uso de medicações e sintomas gastrointestinais foram analisados e comparados. A frequência de eosinofilia esofágica foi de 38,2% (34 de 89 pacientes). Em 15 dos 34 pacientes com eosinofilia esofágica, foi completada a investigação para esofagite eosinofílica com uso de inibidor de bomba de prótons em dose plena por 8 semanas antes de uma segunda endoscopia. Identificou-se, portanto, cinco pacientes (7,1%) com eosinofilia esofágica responsiva a inibidor de bomba de prótons e 10 pacientes com esofagite eosinofílica (14,2%). No grupo total de pacientes com eosinofilia esofágica (n=34) encontrou-se 29,4% de pacientes com quadro clínico gastrointestinal ausente; 23,5% oligossintomáticos, e apenas 47% com sintomas sugestivos de disfunção esofágica e, destes últimos, nem todos apresentavam sintomas esofágicos persistentes. Pode-se concluir que a frequência de esofagite eosinofílica descrita no grupo estudado foi significativamente superior à estimada na população geral e uma das mais altas descritas em grupos de pacientes com fatores de risco específicos. Também foi observada uma grande parcela de pacientes com eosinofilia esofágica, sendo muitos assintomáticos ou oligossintomáticos, surgindo o questionamento se esta não seria uma doença latente, de início precoce, insidioso e não relacionada diretamente como complicação de tratamentos atuais.

Descritores: anafilaxia; substitutos do leite humano; hipersensibilidade alimentar; hipersensibilidade a leite; eosinofilia; eosinófilos; esofagite; esofagite eosinofílica; esôfago.

ABSTRACT

Barbosa AMSC. *Esophageal eosinophilia in patients with anaphylaxis to cow's milk protein* [Dissertation] São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo", 2016.

Eosinophilic esophagitis is a chronic inflammatory disease, which occurs in the esophagus and is immune mediated by antigens. Its observed prevalence varies between 0.4% in the general population to 15% in patients with dysphagia. Its association with atopic diseases, anaphylaxis and food allergy has already been recognized. Cow's milk is one of the main food sources involved. There are recent reports of cases in which patients were diagnosed with eosinophilic esophagitis after being submitted to oral immunotherapy with the food that causes the IgE mediated allergy. However, in none of these cases was it previously determined if the same patients did not already present latent esophageal eosinophilia and/or subjective symptoms suggestive of the disease. Considering that, currently, one of the most promising treatment for food allergy is oral immunotherapy, the need to understand if eosinophilic esophagitis could be a treatment complication, or if it is a coexistent or preexistent condition, is justified. Therefore, the objective of this study was to evaluate esophageal eosinophilia frequency in patients with anaphylaxis to cow's milk protein. We analyzed eighty-nine patients registered in the Food Allergy Unit of the HC-FMUSP, with a median age of 8 years, who presented cow's milk anaphylaxis. All of them were submitted to digestive endoscopy as well as esophagus, stomach, and duodenum biopsies. We also analyzed and compared demographic data, atopic comorbidities, use of medication, and gastrointestinal symptoms. The frequency of esophageal eosinophilia was 38.2% (34 of 89 patients). In 15 of the 34 patients with esophageal eosinophilia, full investigation for the disease was carried out using a proton pump inhibitor at full dose for eight weeks prior to a second endoscopy. From this, five patients (7.1%) had the proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia phenotype, and ten patients were diagnosed with eosinophilic esophagitis (14.2%). In the whole group of patients with esophageal eosinophilia (n = 34), it was found 29.4% of patients with an absent gastrointestinal clinical condition, 23.5% were oligosymptomatic, and only 47% had symptoms suggestive of esophagic dysfunction. Of these, not all presented persistent esophagic symptoms. It is possible to conclude that the frequency of eosinophilic esophagitis observed in this group was significantly higher than the estimated for the general population, and one of the highest observed in groups of patients with specific risk factors. A large portion of patients with esophageal eosinophilia were oligosymptomatic or asymptomatic, raising the question if this would not in fact be a latent disease, with a precocious beginning, insidious and not directly related to current treatments complications.

Descriptors: anaphylaxis; breast-milk substitutes; food hypersensitivity; milk hypersensitivity; eosinophilia; eosinophils; eosinophilic esophagitis; esophagus.

1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, tem sido observado um crescente interesse científico em se compreender melhor Esofagite Eosinofílica (EoE), uma doença emergente, com característica inflamatória crônica restrita ao esôfago e mediada por reação imuno alérgica (1). Existe uma forte associação com alérgenos alimentares, sendo o leite de vaca (LV) um dos principais alimentos relacionados à piora clínica e histológica da doença (2). Sabe-se que a doença também se associa a outras comorbidades atópicas, inclusive com anafilaxia.

Pesquisas demonstram que em 9 a 24% dos pacientes com EoE pode haver associação com anafilaxia, mas não foi determinado ao certo se estas afecções possuíam o mesmo alérgeno desencadeante em comum e qual era a ordem temporal de surgimento das mesmas (3,4).

Relatos recentes demonstram o surgimento de EoE em pacientes pediátricos com alergia à proteína do leite de vaca (APLV) persistente e mediada por imunoglobulina E (IgE), durante ou após serem submetidos à imunoterapia oral com LV (5). Nestes casos, não há como responder se o infiltrado eosinofílico já existia antes, ou se foi induzido através da dessensibilização.

Embora se conheça a forte associação entre manifestações atópicas e EoE, é desconhecida a frequência desta doença em pacientes com alergia alimentar mediada por IgE. Portanto, diante da realidade atual, onde se tem buscado alternativas de tratamento ativo, através da introdução do próprio alérgeno na dieta, passa ser fundamental conhecer se existe ou não doença eosinofílica subjacente, principalmente quando se considera o uso do principal alimento envolvido na patogênese da EoE.

De acordo com último consenso de 2011, para diagnóstico de EoE é necessário a realização de endoscopia digestiva alta (EDA) com biópsias esofágicas e o encontro de mais de 15 eosinófilos por campo de grande aumento (CGA) associado a quadro clínico de disfunção esofágica, excluindo eosinofilia esofágica responsiva à inibidor de bomba de prótons (IBP) (1).

Portanto, foi proposto, nesta pesquisa, avaliar a frequência de eosinofilia esofágica (EE) em todos os pacientes com anafilaxia e alergia persistente ao LV no ambulatório de alergia alimentar do HC-FMUSP.

1.1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1.1 ESOFAGITE EOSINOFÍLICA

Sabe-se que em condições normais, o esôfago é desprovido de eosinófilos e o encontro dos mesmos em mucosa esofágica denota a presença de patologia. (6). Esofagite eosinofílica é uma doença crônica do esôfago, com participação do sistema imune alérgico e apresenta em análise histológica, mais de 15 eosinófilos por CGA.

Foi relatada pela primeira vez em 1993, após análise histológica esofágica de pacientes que eram acompanhados com diagnóstico de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) refratários ao tratamento habitual (7). Desde então, estudos têm se voltado a identificar seus fatores epidemiológicos, clínicos, fisiopatológicos, bem como suas complicações e prognóstico.

1.1.2 EPIDEMIOLOGIA

Muitos estudos relatam diferentes prevalências de EoE, provavelmente por ser uma doença emergente e recente conhecimento médico. Também contribui o fato de seu diagnóstico ser baseado em análise histológica de biópsias esofágicas que nem sempre são realizadas sem que haja presença de alterações macroscópicas características em EDA.

A prevalência de EoE flutua de acordo com a população estudada e varia desde 0,4% numa população geral até 15% em pacientes com sintomas gastrointestinais predominantemente esofágicos (8–10).

O paciente típico de EoE é do sexo masculino (3 homens: 1 mulher) com início de apresentação na infância ou entre terceira e quarta década de vida, mas pode ocorrer em qualquer idade (10,11). Ocorre em muitos grupos raciais, porém, muitos estudos apontam uma predominância na raça branca (12,13).

Há uma forte associação com doenças atópicas como rinite alérgica, dermatite atópica, asma, alergia alimentar e anafilaxia (14,15). Os alimentos relacionados à EoE são LV, ovo, soja, trigo, castanhas, peixes e crustáceos. A proteína do leite de vaca tem demonstrado ser um dos principais alérgenos alimentares envolvido na patogênese da EoE, existindo vários estudos clínicos que demonstram seu envolvimento em piora clínica e/ou histopatológica (2).

Há relatos recentes na literatura que indicam o surgimento dessa doença em pacientes com anafilaxia que foram submetidos à imunoterapia oral com LV, ovo ou amendoim, durante ou após o tratamento (5,16).

Além disso, existe uma forte associação entre EoE e anafilaxia. Num estudo australiano, 45 crianças com EoE foram avaliadas e demonstraram uma

associação de 24% entre EoE e anafilaxia, sendo que o alérgeno responsável não foi especificado neste caso. *Assa'ad et al.* acompanharam, por oito anos, 89 pacientes pediátricos com o diagnóstico de EoE e observaram a associação entre essas patologias em 9% dos pacientes (3,4).

1.1.3 FISIOPATOGENESE

A fisiopatogênese da EoE envolve mecanismo alérgico misto, isto é, há o envolvimento tanto de mecanismo celular como mediado por anticorpo IgE (17).

Tem se demonstrado infiltrado de linfócitos CD4 e CD8 em biópsias esofágicas de pacientes portadores de EoE, bem como a presença de um perfil de citocinas envolvendo IL4, IL5 e IL13, os quais denotam resposta imunológica com perfil Th2. Embora se saiba que a apresentação antigênica por células dendríticas presentes em epitélio esofágico seja peça chave na resposta imune, através de ativação de linfócitos T *naïves*, ainda existem poucos estudos sobre seu papel na EoE. Alguns pacientes com alergia alimentar e EoE apresentaram níveis plasmáticos elevados de IL5 e IL13 derivados de células dendríticas, sendo as mesmas, portanto, responsáveis pela apresentação antigênica e início de resposta de hipersensibilidade ao antígeno (18).

Questiona-se atualmente, se o infiltrado eosinofílico, característico da doença, corresponde necessariamente a um processo inflamatório ativo. Assim, tem-se investigado possíveis marcadores biológicos que possam discriminar atividade de doença e, dentre eles, destacam-se como potenciais marcadores: periostina, *TSLP (Thymic stromal lymphopoietin)* e basófilos (19–21).

Outro aspecto controverso e alvo de pesquisa se refere à diferenciação entre DRGE e EoE, uma vez que o infiltrado eosinofílico não é patognomônico de EoE. Recentemente, tem sido descrito que eotaxina, proteína básica principal e triptase são marcadores imunohistoquímicos que permitem diagnosticar com alta acurácia EoE e diferenciar de DRGE, seu principal diagnóstico diferencial (22).

A EoE apresenta diversas formas de apresentações clínicas e histopatológicas, não sendo necessariamente evolutivas ou progressivas em gravidade entre si. Sabe-se que a doença se caracteriza por inflamação crônica, entretanto, investiga-se como ocorre o remodelamento em tecido esofágico e o papel de *TGF- β* (*Transforming Growth Fator beta*) na deposição subepitelial de colágeno, neste processo (23).

1.1.4 QUADRO CLÍNICO

O quadro clínico se manifesta em crianças menores como irritabilidade, recusa alimentar, vômitos e dificuldade de ganho de peso. Em crianças maiores, os sintomas são mais delineados como queixas de disfagia, queimação retroesternal e dor abdominal inespecífica. Já em adultos, há principalmente a presença de disfagia, dor e queimação retroesternal, impactação com alimentos sólidos e sensação de “*bolus*” em garganta (24).

1.1.5 DIAGNÓSTICO

Esofagite eosinófilica é uma doença inflamatória esofágica e tem seu diagnóstico fundamentado em critérios histopatológicos associados a sintomas de disfagia. De acordo com o último consenso internacional, onde foram reunidos experts em diversas áreas como gastroenterologia, alergia, imunologia, patologia, endoscopia, genética; o diagnóstico se baseia na presença de número maior ou igual a 15 eosinófilos por CGA, analisados após biópsias seriadas em sítios esofágicos proximais e distais, excluindo a presença dos mesmos em outros órgãos gastrointestinais (1).

Após o encontro do número aumentado de eosinófilos, é necessário que haja o tratamento inicial com IBP por 8 a 12 semanas, pelo fato de DRGE, seu principal diagnóstico diferencial, também poder apresentar eosinofilia tecidual, geralmente em menor intensidade (25,26). Após este tratamento inicial, alguns pacientes apresentam remissão da eosinofilia, surgindo dúvidas se seria uma DRGE com eosinofilia exacerbada e melhora após o tratamento inicial ou um fenótipo diferente de EoE com resposta ao IBP, já que o mesmo também compartilha de propriedades anti-inflamatórias (27). O diagnóstico de EoE fica confirmado, portanto, quando não há remissão da eosinofilia após este tratamento inicial.

1.1.6 CARACTERÍSTICAS ENDOSCÓPICAS

Apesar de não haver características endoscópicas patognomônicas, algumas alterações foram encontradas com maior frequência em endoscopias digestivas alta, tais como:

➤ Alterações inflamatórias:

- exsudatos esbranquiçados
- sulcos longitudinais/estrias
- atenuação do padrão vascular subepitelial/edema
- lacerações esofágicas induzidas pela passagem do endoscópio (caracterizando fragilidade da mucosa, denominado de aspecto “papel *crepê*”)

➤ Alterações fibroestenóticas:

- anéis esofágicos transitórios (felinização)
- anéis esofágicos fixos (traqueização)
- estreitamento esofágico difuso

Müller et al. descreveu a presença de endoscopia normal em 25% dos pacientes com diagnóstico confirmado de EoE (28). Uma metanálise recente revisou endoscopias de pacientes com EoE e descreveu uma frequência de endoscopias normais variando entre 7 e 17% (29).

1.1.7 ACHADOS HISTOLÓGICOS

Achados histológicos encontrados na EoE podem ser:

- microabscessos eosinofílicos
- presença extracelular de grânulos eosinofílicos (peroxidase, proteína básica principal, neurotoxina derivado de eosinófilos)
- hiperplasia basal celular
- espaços intercelulares dilatados

- fibrose e inflamação subepitelial e de lâmina própria.

Lee et al. comparou biópsias de 23 pacientes com EoE e 20 pacientes com DRGE e encontrou presença de mais de 15 eosinófilos/ CGA em esôfago proximal apenas em pacientes com EoE, sugerindo que esta deveria ser considerada uma característica altamente sugestiva da doença (30).

Nenhuma alteração histológica é exclusiva de EoE, porém microabscessos eosinofílicos são achados mais típicos da doença (31).

1.1.8 TRATAMENTO

Apesar do atual conhecimento limitado sobre a história natural da EoE, sabe-se que é uma doença de natureza crônica e de possível recorrência sintomática caso o tratamento seja interrompido.

O objetivo do tratamento é minimizar os sintomas, prevenir complicações e preservar a qualidade de vida, com o mínimo possível de reações adversas ao tratamento.

Os pilares do tratamento baseiam-se em:

- Dieta restritiva de alérgenos alimentares
- Supressão ácida
- Corticoterapia tópica para reduzir inflamação esofágica
- Dilatação esofágica

➤ DIETA RESTRITIVA DE ALÉRGENOS ALIMENTARES

A restrição alimentar constitui um tratamento não farmacológico efetivo tanto em crianças como adultos, porém pode acarretar risco nutricional e deve

ser avaliada cuidadosamente pelo paciente, familiares, equipe médica e nutricionista.

A identificação de alérgenos alimentares através de dosagem de IgE específica em exames séricos ou testes cutâneos, e a realização de testes de contato para os principais alérgenos alimentares não constituem exames com alta acurácia, direcionando apenas para os principais suspeitos. A única forma de confirmação de envolvimento do alimento suspeito é a sua suspensão com consequente remissão da doença e recrudescência da mesma após reintrodução do mesmo.

As três principais maneiras de restrição dietética já avaliada são:

- **RESTRIÇÃO ALIMENTAR EMPÍRICA**

É baseada na restrição dos principais alimentos mais comumente associados a EoE. São estes: leite de vaca, ovo, soja, trigo, castanhas, peixes e crustáceos. É chamado de dieta de eliminação dos seis alimentos principais.

- **ELIMINAÇÃO DOS ALIMENTOS BASEADO EM TESTES ALÉRGICOS**

Esta modalidade defende restringir alimentos que apresentam teste cutâneo e/ou teste de contato positivo para um ou mais dos principais alérgenos alimentares já citados, excluindo sempre a proteína do leite de vaca, já que é um alérgeno sabidamente pouco detectado através dos testes e apresenta grande frequência de envolvimento alérgico na doença.

- DIETA ELEMENTAR

O paciente é submetido à dieta exclusiva com fórmula elementar de aminoácidos, o que elimina a possibilidade de mínimo contato com qualquer alérgeno alimentar em potencial. É considerada a modalidade com taxa de resolução maior de 90% (32).

Henderson et al. demonstraram que houve remissão clínica e histológica em cerca de 81%, 65% e 98% nas modalidades restrição alimentar empírica; eliminação dos alimentos baseado em testes alérgicos e dieta elementar, respectivamente (33).

➤ TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

- SUPRESSÃO ÁCIDA

A relação entre DRGE e EoE não está bem clara e sabe-se que as duas patologias podem coexistir ou contribuir para o aparecimento da outra (34). Sendo assim, é necessário o tratamento em conjunto com inibidor de bomba de prótons.

- CORTICOTERAPIA

O paciente deglute o spray de corticoide tópico e não deve ingerir alimentos ou bebidas por 30 minutos após a administração do medicamento. Em caso de apresentação de corticóide que não seja em spray como, por exemplo, a budesonida, o mesmo pode ser misturado em substâncias viscosas

criando uma suspensão que o paciente deve ingerir. As doses recomendadas para tratamento estão apresentadas no **Quadro 1**.

Quadro 1 - Doses de corticoides tópicos e sistêmicos para tratamento de Esofagite Eosinofílica

CORTICÓIDES TÓPICOS

FLUTICASONA:

Crianças: 88-440 µg, 2 a 4x ao dia (dose máxima de adulto)

Adultos: 440-880 µg, 2x ao dia

BUDESONIDA (como suspensão viscosa):

Crianças (menos de 10 anos): 1mg ao dia

Crianças >10 anos e adultos: 2 mg ao dia

CORTICÓIDE SISTÊMICO para casos graves (estenose esofágica, perda de peso e hospitalização): 1-2 mg/kg

Adaptado de *Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults* (1).

➤ OUTROS TRATAMENTOS

Não foi encontrado benefícios em tratamentos baseados no uso de anti-histamínicos e cromoglicatos.

O uso de montelucaste, antagonista de receptor de leucotrieno, foi útil para redução de sintomas, mas não demonstrou efeito na eosinofilia esofágica (35).

Recentemente, há relatos de resposta após uso de anticorpos monoclonais como anti-IL5 e anti-IL13, porém há necessidade de estudos futuros para melhor avaliação clínica-terapêutica (36,37).

➤ DILATAÇÃO ESOFÁGICA

A dilatação de esôfago é efetiva no tratamento de estreitamentos esofágicos, aliviando a disfagia em pacientes que não responderam ao tratamento conservador. Pode ser usado como tratamento inicial em pacientes que já apresentam alto grau de estreitamento esofágico.

A dilatação deve ser realizada cuidadosamente já que foi associada com lacerações esofágicas e até mesmo perfurações e hemorragia, embora o risco seja baixo. Numa análise retrospectiva na qual um total de 293 dilatações foram realizadas em 161 pacientes, lacerações ocorreram em 9,2% (27 pacientes), sangramento em apenas um paciente e perfuração em 1% (3 pacientes) (38).

1.1.9 PROGNÓSTICO

Num relato de 620 pacientes pediátricos com EoE, acompanhados por um período de 14 anos, houve persistência da doença e apenas 10% das crianças desenvolveu tolerância à alergia alimentar. Nenhuma criança progrediu para outras doenças gastrointestinais (39).

Um estudo que acompanhou a história natural da doença em 30 adultos por um período de 7 anos, através de avaliação clínica, laboratorial e endoscópica, demonstrou que os mesmos apresentaram disfagia persistente. Crises de disfagia

foram mais comuns em pacientes com eosinofilia periférica. Todos os pacientes sintomáticos apresentaram infiltração eosinofílica persistente, porém com certo grau de redução no período. O processo inflamatório permaneceu confinado apenas a esôfago, sem envolvimento gástrico ou duodenal. Não houve casos de displasia ou malignidade esofágica (40).

1.2 ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE DE VACA

1.2.1 EPIDEMIOLOGIA

A prevalência de alergia alimentar varia de acordo com a metodologia adotada para avaliação. Após uma recente revisão extensa de literatura, estima-se que alergia alimentar afeta mais de 1-2% e menos de 10% da população geral (41). Quando baseada em questionários aplicados à população geral, sem envolvimento de testes diagnósticos, esta pode se aproximar a 13% da população geral e após comprovação diagnóstica através de testes de provocação oral, ela se estabelece em cerca de 3% da população geral (42).

Apesar de incerta, é notável na prática clínica de médicos alergistas e em escassas avaliações epidemiológicas, um aumento na prevalência de alergia alimentar na última década. Dados reportados pelo *CDC (Centers for Disease Control and Prevention)* concluíram que entre pacientes de 0-17 anos, a prevalência de alergia alimentar aumentou de 3,4% (1997-1999) para 5,1% (2009-2011) (43).

Entre crianças, a proteína do leite de vaca é o principal alimento responsável por reações alérgicas, com estimativas entre 2-3% de prevalência (44), porém, a mesma é incomum em adultos. O leite de vaca também é responsável por 13% de casos de anafilaxia fatais induzida por alimentos (45).

1.2.2 PATOGÊNESE

As alergias alimentares mediadas pela IgE, em comparação às não mediadas, são de mais fácil diagnóstico e o seu mecanismo imunológico é melhor compreendido. Em indivíduos geneticamente predispostos, a exposição aos alérgenos alimentares, por via inalatória, cutânea ou parenteral, ocasiona a produção de anticorpos IgE específicos contra alérgenos presentes no leite.

O leite de vaca contém caseína (frações α S1, α S2, β , e κ) e proteínas do soro (α -lactoalbumina, β - lactoglobulina, lactoferrina bovina, albumina sérica bovina e imunoglobulinas bovinas). Caseína, β - lactoglobulina e α -lactoalbumina são os principais alérgenos do leite e é muito comum a sensibilização conjunta desses três alérgenos.(46)

Após a sensibilização, os anticorpos circulantes se ligam aos receptores de alta afinidade nas superfícies dos mastócitos e basófilos e aos receptores de baixa afinidade nos mastócitos, linfócitos, eosinófilos e plaquetas. Contatos posteriores com o alérgeno alimentar induzem a ligação com as moléculas de IgE específicas, deflagrando uma cascata de eventos intracelulares, que culminam com a liberação de mediadores pré-formados e neoformados, responsáveis pelas diferentes manifestações alérgicas (47).

1.2.3 QUADRO CLÍNICO

As manifestações de alergia ao LV incluem reações mediadas por IgE, tais como urticária e angioedema; reações mistas - dermatite atópica, esofagite eosinofílica - e reações não mediadas por IgE que se apresentam com manifestações gastrointestinais tardias, tais como proctite e enterocolite, como apresentado no **Quadro 2**.

Quadro 2 - Manifestações clínicas de alergia à proteína do leite de vaca

REAÇÕES MEDIADAS POR IGE	REAÇÕES MISTAS	REAÇÕES NÃO MEDIADAS POR IGE
Anafilaxia	Enteropatias eosinofílicas	Proctocolite
Urticária e Angioedema	Dermatite atópica	Enterocolite induzida por proteína alimentar
Síndrome da alergia oral e manifestações gastrointestinais agudas	Esofagite eosinofílica	Hemossiderose (Sd. Heiner)
Anafilaxia induzida por exercício associada a alimento	Asma	Doença do refluxo gastroesofágico
		Cólica Constipação

FONTE: adaptado de Uptodate 2015(48)

As reações mediadas por IgE ocorrem imediatamente, dentro de minutos até duas horas após a ingesta do alimento. Essas reações podem envolver

pele, orofaringe, trato respiratório superior e inferior, trato gastrointestinal, sintomas cardiovasculares e neurológicos.

1.2.4 HISTÓRIA NATURAL DA ALERGIA À PROTEÍNA DO LEITE DE VACA

A maioria das crianças adquire tolerância à proteína do leite de vaca. A idade em que geralmente isso ocorre depende do mecanismo alérgico envolvido. Crianças com sintomas não mediados por IgE tendem a apresentar tolerância mais cedo, por volta de 3 anos de idade. Crianças com sintomas mediados por IgE costumavam apresentar 80% de chance de tolerar leite de vaca por volta dos 5 anos de idade (44). Porém, um estudo mais recente sugeriu que a alergia ao leite de vaca tem se tornado mais persistente nos últimos anos, com uma taxa atual de resolução mais lenta: 19% aos 4 anos, 64% aos 12 anos e 79% aos 16 anos (49).

1.2.5 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de alergia à proteína do leite de vaca mediada por IgE é baseada na história clínica sugestiva e detecção de IgE específica contra proteínas do LV, seja por meio de testes cutâneos ou dosagem sérica, através dos métodos de análise de quantificação de anticorpos, como ImmunoCAP®.

Um nível de IgE específica ≥ 15 kIU/L apresenta 95% de predição de reação clínica em crianças maiores de 2 anos (50). De forma similar, um nível ≥ 5 kIU/L em crianças menores de dois anos é preditivo de reação clínica (51).

Porém, esses valores não foram estudados em pacientes brasileiros e, portanto, não podem ser aplicados a nossa população (47).

Em caso de sintomas subjetivos e duvidosos, o diagnóstico padrão ouro se faz por meio de teste de provocação oral duplo cego placebo controlado, em que o paciente ingere LV e placebo, mascarados por uma terceira pessoa, de tal forma que não haja influência nem do paciente e nem do médico observador. É observada ocorrência ou não de sinais e sintomas sugestivos de alergia, com verificação de sinais vitais e tratamento imediato caso ocorra deflagração de sintomas (52).

1.3 MARCHA ATÓPICA

Dermatite atópica e alergia alimentar são as doenças alérgicas mais comuns nos primeiros 2 anos de vida. Algumas evidências demonstram que são temporalmente inter – relacionadas e há controvérsias se a sensibilização alimentar induz ou é uma consequência da dermatite atópica (53). Sabe-se que tanto a dermatite atópica quanto a alergia alimentar da primeira infância podem progredir para asma e rinite alérgica em crianças maiores, sendo esta a definição de marcha atópica. Acredita-se que alterações na barreira epitelial predispõem à sensibilização alérgica a antígenos, induzindo uma resposta Th2 que leva a repostas alérgicas nasais e promovem uma hiper-reatividade em vias aéreas (54).

A progressão entre dermatite atópica para outras doenças alérgicas já é bem documentada. No entanto, poucos estudos exploram a relação entre a

marcha atópica e APLV (55). Devido ao aumento substancial da epidemia de alergia alimentar nos últimos 15 anos (56), é importante avaliar se a alergia alimentar “marcha” em direção a outras alergias.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Avaliar frequência de eosinofilia esofágica em pacientes com anafilaxia e alergia persistente ao leite de vaca.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Em pacientes com anafilaxia e alergia persistente ao leite de vaca:

- Avaliar frequência de esofagite eosinofílica
- Avaliar frequência de eosinofilia esofágica responsiva ao tratamento com inibidor de bomba de prótons.
- Analisar dados demográficos, características clínicas e laboratoriais, sendo estes: gênero, idade, presença de comorbidades atópicas, uso prévio de medicações, eosinofilia periférica, IgE total, IgE específica para leite de vaca, α -lactoalbumina, β -lactoglobulina e caseína.
- Identificar presença de sintomas relacionados à disfunção esofágica.
- Identificar alterações endoscópicas em esôfago de pacientes com eosinofilia esofágica.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 CASUÍSTICA

A amostra do estudo incluiu 89 pacientes matriculados no Ambulatório de Alergia Alimentar do Hospital das Clínicas da FM-USP com diagnóstico de anafilaxia e APLV persistente mediada por IgE.

3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pacientes com anafilaxia e alergia persistente à proteína do leite de vaca, com IgE específica positiva para leite de vaca e caseína.
- Pacientes com evidência clínica de alergia persistente ao leite, por história de reação alérgica acidental há menos de 1 ano, ou desencadeamento oral positivo; respeitando-se, no mínimo, 3 meses de intervalo entre a exposição acidental ao alimento e a realização de endoscopia digestiva alta.

3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes com APLV não mediada por IgE

- Pacientes em uso de corticoterapia sistêmica 1 mês antes da inclusão no estudo
- Pacientes em uso de IBP 2 meses antes da inclusão no estudo
- Ausência de concordância e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido por paciente ou responsável.

3.4 SELEÇÃO DE PACIENTES

Foram selecionados pacientes que respeitaram os critérios de inclusão e exclusão, com diagnóstico de anafilaxia e alergia persistente ao LV confirmada através de história clínica compatível, evidência de sensibilização alérgica através de dosagem sérica de IgE específica para leite de vaca e caseína. Avaliamos evidência clínica de alergia persistente ao LV por história de reação alérgica acidental há menos de 1 ano ou desencadeamento oral positivo, respeitando-se pelo menos 3 meses de intervalo entre a exposição acidental ao LV e a realização de endoscopia.

Seguindo diretrizes internacionais (57) e Consenso Brasileiro de Alergia Alimentar (58), o desencadeamento oral foi dispensado quando havia história clínica clássica de sintomas alérgicos imediatos após exposição ao LV e detecção de sensibilização IgE específica no último ano.

Neste grupo de pacientes do presente estudo não houve necessidade de realizar desencadeamento oral com LV em nenhum paciente.

3.5 ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA

A endoscopia digestiva alta foi realizada sem o uso prévio contínuo de medicações como inibidores de bomba de prótons ou corticosteróides sistêmicos.

Para a realização do exame, o paciente foi monitorizado com oxímetro de pulso, cardioscópio e capnógrafo e um acesso venoso foi estabelecido. Foi realizada sedação endovenosa de acordo com a idade e/ou condições clínicas do paciente, por médico anestesiológico. Oxigênio suplementar foi utilizado em todos os pacientes durante a realização do exame; o tipo e dosagem das medicações foram individualizadas para cada paciente.

O exame foi realizado com o paciente em decúbito lateral esquerdo, com vídeo endoscópio de 9,8 mm (EG 580 WR, Fujinon®). Foram analisadas e descritas as características endoscópicas comuns na EoE, tais como: estrias, sulcos longitudinais, sufusões de fibrina, traqueízação, friabilidade da mucosa, subestenoses e/ou lacerações.

Em média, foram coletadas 4 a 5 biópsias de esôfago proximal e distal, podendo exceder em número, a depender de critério médico, sendo os fragmentos de mucosa colocados em frascos separados com formol a 10% (2 a 3 fragmentos de esôfago distal e 2 a 3 fragmentos de esôfago proximal). Os frascos foram corretamente identificados e enviados para exame anatomopatológico subsequente.

Para exclusão diagnóstica de outras patologias gastrointestinais, foram realizadas biópsia de antro gástrico e primeira porção de duodeno em primeira

endoscopia. Nos casos em que não houve presença de eosinofilia tecidual nestes locais, as mesmas não foram repetidas após o tratamento com IBP por 8 semanas.

3.6 CLASSIFICAÇÃO DE EOSINOFILIA APÓS REALIZAÇÃO DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA

Após realização de EDA e análise histológica de biópsia esofágica, os casos em que não houve presença de mais de 15 eosinófilos por CGA foram classificados como sem eosinofilia esofágica. Nos casos em que houve presença de mais de 15 eosinófilos por CGA, os pacientes receberam tratamento com IBP por 8 semanas e nova EDA foi realizada a seguir. Os pacientes que apresentavam sintomas de disfunção esofágica, nos quais houve persistência de mais de 15 eosinófilos por CGA após segunda EDA, foram classificados como portadores de esofagite eosinofílica. Os pacientes que mantiveram eosinofilia, mas que eram assintomáticos, do ponto de vista gastrointestinal, foram classificados como esofagite eosinofílica assintomática. Pacientes que apresentaram menos de 15 eosinófilos por CGA em segunda EDA, após tratamento com IBP, foram classificados como eosinofilia esofágica responsiva a IBP, conforme Figura 1.

CGA: Campo de grande aumento
EDA: Endoscopia digestiva alta
IBP: Inibidor de bomba de prótons

Figura 1 - Classificação de eosinofilia em esôfago após realização de endoscopia digestiva alta e tratamento com inibidor de bomba de prótons

3.7 USO DE INIBIDOR DE BOMBA DE PRÓTONS

Os pacientes que apresentaram eosinofilia tecidual maior que 15 eosinófilos por CGA receberam tratamento com inibidor de bomba de prótons por 8 semanas na dose de 1 mg/kg por dose, duas vezes ao dia (dose máxima - a recomendada para adultos).

3.8 ANÁLISE DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA

Analizamos endoscopia digestiva alta de acordo com os seguintes critérios:

- Edema: descrições macroscópicas de EDA como mucosa nacarada e/ou espessa e/ou perda de padrão vascular.
- Exsudato: descrições macroscópicas de EDA como microabscessos, pontos esbranquiçados, sufusões de fibrina.
- Estrias: descrições macroscópicas de EDA como estrias longitudinais ou sulcos esofágicos.
- Estreitamento: descrições macroscópicas de EDA como estreitamento ou subestenose esofágica.
- Anéis esofágicos fixos: descrições macroscópicas de EDA como anéis esofágicos fixos ou traqueização.
- Anéis esofágicos transitórios: descrições macroscópicas de EDA como felinização.

- Aspecto de papel “*crepê*”: descrições macroscópicas de EDA como mucosa frágil com laceração por passagem de endoscópio.

Pacientes também foram classificados quanto ao novo sistema de referência de escore endoscópico para pacientes com EoE (*EREFS-Endoscopic Reference Scoring System*), conforme **Quadro 3**, em que foram pontuados cada alteração macroscópica, como anéis esofágicos fixos, exsudatos, estrias, edema, estreitamento, e papel “*crepê*” (59).

Quadro 3 - Sistema de referência de escore endoscópico para pacientes com esofagite eosinofílica

CARACTERÍSTICAS MAIORES

Anéis esofágicos fixos (também descritos como anéis concêntricos, esôfago corrugado, anéis corrugados, traqueízação)

Grau 0: ausência

Grau 1: leve (anéis circunferenciais súbitos)

Grau 2: moderado (anéis distintos que não atrapalham passagem de um endoscópio adulto padrão de diâmetro entre 8-9.5mm)

Grau 3: grave (anéis distintos que não permitem a passagem de um endoscópio)

Exsudatos (também descrito como pontos esbranquiçados, placas)

Grau 0: ausência

Grau 1: leve (lesões que envolvem menos de 10% da área de superfície esofágica)

Grau 2: grave (lesões que envolvem mais de 10% da área de superfície esofágica)

Estrias (também descritas como linhas verticais, sulcos esofágicos)

Grau 0: ausência

Grau 1: presença

Edema (também descrito como palidez de mucosa ou diminuição de padrão vascular)

Grau 0: ausente (vascularidade presente)

Grau 1: perda de clareza ou ausência de marcações vasculares

Estreitamento:

Grau 0: ausência

Grau 1: presença

CARACTERÍSTICAS MENORES

Esôfago com aspecto de papel “*crepê*” (fragilidade de mucosa ou laceração induzida por passagem de endoscópio, mas não após dilatação esofágica)

Grau 0: ausente

Grau 1: presente

FONTE: Adaptado de *Gut*, 2013(59)

3.9 ANÁLISE DE EOSINÓFILOS EM MUCOSA DE ESÔFAGO

O número de eosinófilos encontrados e quantificados, após análise histológica de mucosa esofágica, foi descrito e atribuído à região encontrada: esôfago proximal, médio ou distal.

Algumas endoscopias e análises histológicas foram realizadas em outros centros de diagnóstico e, portanto, em alguns casos, não houve descrição da região exata do esôfago onde a eosinofilia foi encontrada. Desta maneira, foi descrito, nesta dissertação, o número de eosinófilos e caracterizado por “sem local específico”.

3.10 AVALIAÇÃO CLÍNICA

Foram avaliados:

- Dados demográficos: sexo e idade;
- Presença de doenças atópicas concomitantes, tais como: rinite, asma, dermatite atópica e outras comorbidades;
- Uso de medicações previamente à realização das endoscopias;
- Sintomas relacionados à disfunção esofágica, antes da primeira endoscopia.

Analizamos o quadro clínico gastrointestinal dos pacientes antes da primeira endoscopia, através de anamnese médica criteriosa. Classificamos os pacientes em:

- **Quadro clínico ausente:** Ausência de sintomas relacionados à disfunção esofágica ou sintomas gastrointestinais.
- **Quadro clínico oligossintomático:** caracteriza-se principalmente por pacientes com mudanças de hábitos alimentares (comer devagar, necessidade de líquido sempre às refeições, necessidade de cortar os alimentos em pedaços bem pequenos, preferência para alimentos líquidos ou pastosos), soluços isolados, sialorréia, dor de garganta isolada (sem caracterizar disfagia), tosse ao se alimentar.
- **Quadro clínico típico intermitente:** sintomas clássicos como dor abdominal, vômitos sem outra causa aparente, disfagia, impactação, engasgos, porém de forma intermitente, relatados, por pacientes ou responsáveis, até duas vezes ao mês.
- **Quadro clínico típico persistente:** sintomas clássicos como dor abdominal, vômitos sem outra causa aparente, disfagia, impactação, engasgos, porém de forma persistente, pelo menos uma vez por semana.

3.11 COLETA DE SANGUE PARA EXAMES LABORATORIAIS

Foram coletados exames de sangue por acesso venoso periférico para avaliação de eosinofilia periférica, IgE sérica total, IgE específica para leite de vaca, α - lactoalbumina, β - lactoglobulina e caseína.

As dosagens de anticorpos IgE específicos no soro para LV total e para as frações do leite (caseína, α -lactoalbumina e β -lactoglobulina) tiveram como

método o sistema ImmunoCAP[®] (Thermofisher, Brasil). Os resultados foram quantitativos em kU/L.

3.12 COMITÊ DE ÉTICA

Esta pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética Para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq em 7 de novembro de 2014 sob o número de registro 12947. Foi aplicado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido a todos os pacientes e responsáveis.

3.13 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis contínuas com distribuição assimétrica, analisadas por teste de *Shapiro-Wilk* (idade, número de eosinófilos em biópsia e exames laboratoriais: IgE total, eosinófilos, IgE específica para LV, α -lactoalbumina, β -lactoglobulina e caseína) foram descritas através de suas medianas, valores máximos e mínimos e comparadas através de teste de *Mann-Whitney*.

A variável ordinal escore endoscópico foi apresentada através de sua frequência absoluta e relativa.

As variáveis nominais (sexo, quadro clínico gastrointestinal, presença de eosinofilia esofágica, características endoscópicas e resposta ao uso de IBP) foram descritas através de suas frequências nos 2 grupos. As variáveis (atopia e uso de medicações) foram descritas através de suas frequências e comparadas através teste de *Fisher*.

Para realização da análise estatística foi utilizado o software estatístico SPSS 13.0, tendo sido adotado um nível de significância de 5%.

4 RESULTADOS

4.1 CASUÍSTICA E DADOS DEMOGRÁFICOS (GÊNERO E IDADE)

Foram selecionados 89 pacientes com mediana de idade de 8 anos, (valor máximo 49 e o mínimo de 2 anos) com história de anafilaxia ao leite de vaca e evidência clínica de alergia persistente ao leite de vaca.

A mediana de idade para o grupo sem EE foi de 9 anos (valor máximo 49 e o mínimo de 3 anos). A mediana de idade para o grupo com EE foi de 6 anos (valor máximo 17 e o mínimo de 2 anos).

Em relação ao grupo total (n=89), 26/89 (29,2%) pacientes eram do sexo feminino e 63/89 (70,8%) eram do sexo masculino.

Em relação ao grupo de pacientes sem EE (n=55), 22/55 (40%) eram do sexo feminino e 33/55 (60%) eram do sexo masculino.

Em relação ao grupo de pacientes com EE (n=34), 4/34 (11,8%) eram do sexo feminino e 30/34 (88,2%) eram do sexo masculino.

4.2 FREQUÊNCIA DE EOSINOFILIA ESOFÁGICA, ESOFAGITE EOSINOFÍLICA E EOSINOFILIA RESPONSIVA A INIBIDOR DE BOMBA DE PRÓTONS

Todos os pacientes (n=89) realizaram endoscopia digestiva. Observou-se que 34/89 (38,2%; 95% IC: 28,14-49,16%) pacientes apresentaram eosinofilia esofágica com mais de 15 eosinófilos por CGA. Conforme apresentado na Figura 2, deste grupo de 34 pacientes com EE, 15 receberam dose plena de IBP por 8 semanas e, após este período, foram submetidos a uma nova EDA. Em 5 destes (7,1%), a eosinofilia esofágica foi responsiva ao uso de IBP. Os 10 pacientes restantes (14,2%) permaneceram com mais de 15 eosinófilos por CGA, sendo 9 diagnosticados com EoE e 1 com esofagite eosinofílica assintomática. Em 19 pacientes com eosinofilia esofágica, não houve permissão para uso do IBP e realização de nova EDA. Portanto, esses 19 pacientes não foram incluídos para estimativas de frequência de EoE.

APLV: alergia a proteína do leite de vaca; CGA: campo de grande aumento; EDA: endoscopia digestiva alta; EE: eosinofilia esofágica; EoE: esofagite eosinofílica; IBP: inibidor de bomba de prótons.

Figura 2 - Distribuição dos casos de eosinofilia esofágica de acordo com presença de sintomas esofágicos prévios e resposta ao inibidor de bomba de prótons

4.3 MANIFESTAÇÕES GASTROINTESTINAIS E USO DE MEDICAÇÕES

As manifestações clínicas relatadas no grupo de pacientes que mostrou infiltrado eosinofílico (n=34) foram bastante variadas e muitas delas referidas mediante questionamento específico. Sendo que na maioria das vezes estes sintomas não eram informados espontaneamente ao médico pelo fato da família não fazer associação com uma possível alergia. Foram encontrados 10 pacientes completamente assintomáticos, do ponto de vista gastrointestinal (apesar de terem infiltrado eosinofílico). Os sintomas referidos foram divididos em três grupos: oligossintomáticos (n=8), típico intermitente (n= 8), e típico persistente (n= 8), conforme **Figura 3**.

Figura 3 - Classificação de sintomas gastrointestinais em pacientes com eosinofilia esofágica (n=34)

No grupo onde foi encontrado infiltrado eosinofílico (n=34), 22 (64,7%) usavam corticoide tópico nasal e/ou inalado em dose baixa/média, conforme apresentado na **Figura 4**.

Figura 4 - Uso de corticóide nasal e corticóide inalado em pacientes com e sem eosinofilia esofágica

Em relação ao grupo com EoE e o fenótipo eosinofilia esofágica responsiva ao uso de IBP, nem todos os pacientes apresentavam sintomas gastrointestinais, conforme apresentado na **Tabela 1**. Após uso de IBP e segunda EDA, 9 (12, 8%) pacientes foram diagnosticados com EoE (presença de quadro clínico associado a infiltrado eosinofílico de mais de 15 eosinófilos/CGA após IBP). Um paciente manteve infiltrado eosinofílico mesmo após uso de IBP, porém era assintomático do ponto de vista gastrointestinal, e

como não há consenso na literatura sobre este grupo, foi denominado esofagite eosinofílica assintomática.

Dentre os 5 pacientes com eosinofilia responsiva a IBP, 3 tinham sintomas gastrointestinais e 2 eram assintomáticos.

Tabela 1 - Distribuição dos casos de esofagite eosinofílica, eosinofilia esofágica responsiva ao inibidor de bomba de prótons e eosinofilia esofágica de acordo com a presença de sintomas gastrointestinais

EDA INICIAL COM MAIS DE 15 EOSINÓFILOS/CGA	SINTOMÁTICOS	ASSINTOMÁTICOS
N=34		
>15 EOSINÓFILOS/CGA APÓS IBP n=10	9	1
<15 EOSINÓFILOS/CGA APÓS IBP n=5	3	2
NÃO REPETIRAM EDA APÓS IBP n=19	12	7

CGA: campo de grande aumento; EDA: endoscopia digestiva alta; IBP: inibidor de bomba de prótons

Quanto à presença de sintomas gastrointestinais, no grupo de 55 pacientes sem infiltrado eosinofílico na EDA, observamos que 13 deles apresentavam sintomas gastrointestinais, sendo que 4 deles eram sugestivos de disfunção esofágica (engasgos ou disfagia) , conforme demonstra **Tabela 2**.

Porém, 5 destes pacientes sintomáticos faziam uso contínuo de corticoide tópico nasal e 4 destes usavam também corticosteróide inalado, todos em dose baixa ou média (até 400 µcg de budesonida ou equivalente por dia, conforme GINA 2015), conforme demonstra **Figura 4**.

Não foi encontrada associação estatisticamente significativa (teste de *Fisher*), considerando os 2 grupos (com e sem EE) em relação ao uso de corticoide nasal ($p=0,82$); uso de corticoide inalado em baixa dose ($p=0,24$) e corticoide inalado em dose média ($p=0,75$).

Tabela 2 - Distribuição de frequência de sintomas gastrointestinais em pacientes com e sem eosinofilia esofágica

QUADRO CLÍNICO GASTROINTESTINAL	PACIENTES COM EOSINOFILIA ESOFÁGICA n (%)	PACIENTES SEM EOSINOFILIA ESOFÁGICA n (%)
TOTAL	34	55
SINTOMAS GASTROINTESTINAIS AUSENTES	10 (29,4%)	42 (76,3%)
SINTOMAS TÍPICOS PERSISTENTES		
• DOR ABDOMINAL	3 (8,8%)	2 (3,6%)
• VÔMITOS	4 (11,7%)	2 (3,6%)
• ENGASGOS	3 (8,8%)	2 (3,6%)
• DISFAGIA	4 (11,7%)	1 (1,8%)
• IMPACTAÇÃO	2 (5,8%)	0
SINTOMAS TÍPICOS INTERMITENTES		
• DOR ABDOMINAL	3 (8,8%)	4 (7,2%)
• VÔMITOS	4 (11,7%)	1 (1,8%)
• ENGASGOS	3 (8,8%)	1 (1,8%)
• DISFAGIA	0	1 (1,8%)
• IMPACTAÇÃO	1 (2,9%)	0

Continua...

Tabela 2 - Distribuição de frequência de sintomas gastrointestinais em pacientes com e sem eosinofilia esofágica (conclusão)

QUADRO CLÍNICO GASTROINTESTINAL	PACIENTES COM EOSINOFILIA ESOFÁGICA n (%)	PACIENTES SEM EOSINOFILIA ESOFÁGICA n (%)
<i>SINTOMAS INESPECÍFICOS/ OLIGOSSINTOMÁTICOS</i>		
• COSTUME DE SEMPRE BEBER LÍQUIDO ÀS REFEIÇÕES	5 (14,7%)	1 (1,8%)
• TOSSE AO SE ALIMENTAR	5 (14,7%)	1 (1,8%)
• SIALORRÉIA	2 (5,8%)	0
• DOR DE GARGANTA INESPECÍFICA	1 (2,9%)	0
• SOLUÇOS	2 (5,8%)	0
• INAPETÊNCIA	2 (5,8%)	0
• PREFERÊNCIA POR ALIMENTOS LÍQUIDOS E PASTOSOS	1 (2,9%)	0
• ATO LENTO DE COMER	1 (2,9%)	0
• PLENITUDE GÁSTRICA PRECOCE	1 (2,9%)	0

4.4 ALTERAÇÕES ENDOSCÓPICAS

A **Figura 5** apresenta as principais alterações endoscópicas encontradas nos pacientes com eosinofilia esofágica, evidenciando que neste grupo estudado houve predominância do fenótipo inflamatório.

Figura 5 - Alterações endoscópicas encontradas nos pacientes com eosinofilia esofágica

Classificando as alterações endoscópicas de acordo com o novo sistema de referência de escore endoscópico (EREFS - *Endoscopic Reference Scoring System*)(59), conforme ilustrado na **Figura 6**, percebemos que, no grupo com eosinofilia esofágica, não houve relação direta entre a gravidade e/ou intensidade das alterações endoscópicas com a gravidade e/ou intensidade dos sintomas gastrointestinais, sendo que, nos grupos com maiores escores endoscópicos (2 e 3), 38,4% pacientes (5 de 13) eram completamente assintomáticos.

Nota: baseado no novo sistema de referência de escore endoscópico, *Gut* 2013(59)

Figura 6 - Relação entre sintomas gastrointestinais e escore endoscópico de esofagite eosinofílica em pacientes com eosinofilia esofágica

Houve associação com alterações em macroscopia endoscópica ou histologia de esôfago em 24 (70,5%) pacientes com EE, inclusive com laceração e estreitamento em um paciente que apresentava quadro clínico ausente. Dados detalhados de cada paciente encontram-se na **Tabela 5 e 6**, em anexo.

Dentre os pacientes sem evidência de infiltrado eosinofílico esofágico foi encontrado alguns casos com alterações endoscópicas, conforme **Figura 7**. Três pacientes apresentaram exsudatos esbranquiçados, sendo que desses, 2 apresentavam sintomas gastrointestinais típicos, mas faziam uso de corticóide inalado, o que poderia ter influenciado no encontro de eosinófilos em mucosa esofágica.

Figura 7 - Alterações endoscópicas encontradas em pacientes sem eosinofilia esofágica

Após análise do grupo de 10 pacientes com esofagite eosinofílica, foi observado que apenas um apresentava endoscopia normal. Inclusive o paciente assintomático apresentava edema, estrias e exsudato em sua primeira EDA. Analisando o grupo total de 34 pacientes com eosinofilia esofágica, observamos que 8 (23,5%) deles apresentavam endoscopia normal.

4.5 NÚMERO DE EOSINÓFILOS ENCONTRADOS EM HISTOLOGIA DE ESOFAGO

O número de eosinófilos encontrados em histologia esofágica em pacientes com EE foram calculados através de mediana e encontram-se na **Tabela 3 e Figura 8**. Quando não houve descrição do local do esôfago onde foi

colhida a biópsia, o número de eosinófilos foi quantificado e descrito como “sem local específico”. Em alguns pacientes do grupo sem EE, foram encontrados eosinófilos em mucosa de esôfago, porém em quantidade inferior a 15 eosinófilos por CGA, conforme demonstrado em **Tabela 5** em anexo.

Tabela 3 - Número de eosinófilos encontrados em histologia de esôfago em pacientes com eosinofilia esofágica

NÚMERO DE EOSINOFILOS/CGA	MEDIANA	VALOR MÍNIMO	VALOR MÁXIMO
ESÔFAGO PROXIMAL	0	0	100
ESÔFAGO MÉDIO	20	0	120
ESÔFAGO DISTAL	26	0	84
SEM LOCAL ESPECÍFICO	28	18	150

CGA: campo de grande aumento

E.Proximal: esôfago proximal; E.médio: esôfago médio; E.distal: esôfago distal

Figura 8 - Número de eosinófilos encontrados em esôfago de pacientes com eosinofilia esofágica

4.6 ASSOCIAÇÃO COM DOENÇAS ATÓPICAS

Dentre os 89 pacientes, 81 (91%) apresentavam também outra manifestação de atopia como rinite alérgica, asma, dermatite atópica ou outras alergias alimentares. A Figura 9 demonstra a distribuição de doenças atópicas no grupo de pacientes com ou sem EE. O teste exato de Fisher não evidenciou associação estatisticamente significativa entre atopia e presença de eosinofilia esofágica ($p=0,24$).

DA: dermatite atópica; Outras Al.Alim: outras alergias alimentares; RA: rinite alérgica

Nota: encontrado 6 pacientes com alergia ao ovo no grupo com EE e 8 no grupo sem EE

Figura 9 - Distribuição de manifestações atópicas em pacientes com e sem eosinofilia esofágica (n=89)

4.7 ACHADOS LABORATORIAIS

A **Tabela 4** apresenta os valores de IgE total, eosinófilos periféricos e IgE específico para leite de vaca, α - lactoalbumina , β - lactoglobulina e caseína nos grupos com e sem eosinofilia esofágica. Observa-se que o grupo com EE apresentou valores mais altos e com significância estatística ($p < 0,05$) de eosinófilos periféricos, IgE para LV, β - lactoglobulina e caseína.

Tabela 4 - Resultados laboratoriais de pacientes com e sem eosinofilia esofágica (n=89)

	PACIENTES SEM EOSINOFILIA ESOFÁGICA Mediana (valor mínimo-máximo)	PACIENTES COM EOSINOFILIA ESOFÁGICA Mediana (valor mínimo-máximo)	Mann- Whitney (p)
IgE (UI/l)	664 (57-8880)	1013 (81-3000)	0,570
EOSINÓFILOS	447 (54-1330)	788 (110-1530)	0,004
IgE LEITE DE VACA (UI/ml)	33,5 (0,35-100)	77,8 (1,7-100)	0,043
IgE α-LACTOALBUMINA (UI/ml)	9,1 (0,35-100)	22,7 (0,35-100)	0,060
IgE β-LACTOGLOBULINA (UI/ml)	7,3 (0,35-100)	21,1 (0,35-100)	0,047
IgE CASEÍNA (UI/ml)	22,3 (0,35-100)	63,6 (2,2-100)	0,018

5 DISCUSSÃO

Atualmente, na literatura científica mundial, os dados de prevalência de EoE são muito variáveis, provavelmente por se tratar de doença emergente e por ainda existir uma possível parcela de desconhecimento médico com menor suspeição clínica e investigativa consequente. Há relatos que variam desde 0,4% numa população geral, ou seja, através da análise de todas endoscopias com biópsias realizadas num determinado serviço, até 15 % entre análise de endoscopias realizadas em pacientes com disfagia (8,10).

O surgimento de EoE, em pacientes que foram submetidos à imunoterapia oral com o próprio desencadeante, tais como leite de vaca, ovo, amendoim, foi considerado uma possível complicação dessa modalidade de tratamento em até 2,7% dos pacientes (60). Porém não se investigou nesses relatos, se já poderia haver uma predisposição ou presença de eosinófilos em mucosa esofágica antes mesmo de o tratamento ser instituído.

Assim, a contribuição desta pesquisa foi mostrar que há uma frequência significativa de infiltrado eosinofílico no grupo de pacientes com anafilaxia e alergia persistente fao LV. E, portanto, um eventual tratamento de dessensibilização ao leite que culmina com surgimento de sintomas de disfunção esofágica, poderia ser consequente a uma condição pré-existente.

Dos 89 pacientes analisados, 34 (38,2% apresentaram eosinofilia esofágica, sendo que encontramos 7,1% de casos responsivos à IBP e em 14,2 % foi possível confirmar EoE. Estas frequências são maiores do que

poderíamos esperar, considerando a prevalência de EoE na população geral e mesmo a prevalência entre pacientes com sintomas gastrointestinais (onde se tem as maiores prevalências descritas) (8,10). A frequência de eosinofilia esofágica em pacientes com anafilaxia e alergia persistente ao LV foi descrita pela primeira vez nesse estudo. Como não foi possível completar a investigação com uso de IBP e repetição de EDA em todos os pacientes nos quais se encontrou infiltrado eosinofílico, também não foi possível enquadrar todos os casos nos padrões do consenso atual (esofagite eosinofílica e eosinofilia esofágica responsiva à IBP), até porque foram encontrados fenótipos ainda não descritos ou relatados na literatura, como é a situação dos pacientes assintomáticos com infiltrado eosinofílico e alterações endoscópicas sugestivas de EoE.

Neste contexto, também vale ressaltar que há muita controvérsia sobre o fenótipo respondedor à IBP, e as pesquisas atuais não têm demonstrado diferenças significativas em comparações endoscópicas, imunohistoquímicas e até genéticas com EoE (61–63). Assim, embora ainda hoje, a eosinofilia esofágica responsiva à IBP e EoE sejam consideradas doenças separadas, elas podem se sobrepor em suas manifestações clínicas e histológicas, sugerindo talvez que na verdade, sejam diferentes estágios da mesma doença (64). Este pressuposto é reforçado pelos mecanismos propostos dos IBP sobre o controle da eosinofilia esofágica: reparador de barreira, supressão ácida e ação anti-inflamatória mediada através da inibição da *eotaxina-3* (63).

Observou-se que nesse grupo com EoE, havia 1 (10%) paciente com quadro clínico ausente, 4 (40%) com quadro oligossintomático, 4 (40%) com

QC típico persistente e 1 (10%) com quadro clínico típico intermitente. Além disso, o paciente com quadro clínico ausente apresentava alterações inflamatórias esofágicas já de estrias, exsudato e edema em esôfago. Em 3 pacientes oligossintomáticos, também já havia presença de edema, estrias e exsudato, assim como em 2 pacientes com quadro clínico típico persistente.

Também se observou o mesmo fenômeno no total dos pacientes com eosinofilia esofágica. Destes, 29,5% eram assintomáticos, 23,5% oligossintomáticos, 23,5% apresentavam quadro típico persistente e 23,5% típico intermitente. Houve associação com alterações em macroscopia endoscópica ou histologia de esôfago em 24 (70,5%) pacientes com EE, inclusive com laceração e estreitamento em um paciente que apresentava quadro clínico ausente. E, portanto, 8 (23,5%) pacientes desse grupo apresentavam EDA sem alterações macroscópicas, dado semelhante à literatura que já descreveu cerca de 25% de endoscopia normal em pacientes com esofagite eosinofílica. (28).

Esta descrição demanda atenção científica já que consiste na maior frequência de EE, e uma das mais altas de EoE encontrada até o presente momento num determinado grupo de pacientes analisados. Tal fato leva ao questionamento de qual fator de risco teria um maior impacto: se é a presença de anafilaxia ou a presença da persistente APLV IgE mediada, ou ambas.

Portanto, considera-se que diante desses resultados, a esofagite eosinofílica é uma condição que pode coexistir "silenciosamente" com APLV IgE mediada, na maioria das vezes subestimada e subdiagnosticada; e seu diagnóstico durante ou após tratamento de dessensibilização oral com leite, não necessariamente significa um efeito colateral causado pela imunoterapia.

Apesar de não ter sido possível confirmar o diagnóstico de EoE no grupo total de pacientes com EE, observa-se que já há uma grande presença de alterações inflamatórias esofágicas no grupo e até mesmo remodelamento fibroestenótico em um dos pacientes. Este grupo nos alerta sobre a possível existência de uma frequência maior de EoE em pacientes com anafilaxia ao LV.

Além disso, esse grupo inteiro se caracterizou por apresentar fenótipo predominantemente inflamatório e não fibroestenótico, mas não se sabe ao certo o quanto um pode evoluir para o outro e, é imprescindível o diagnóstico precoce para evitar remodelamento esofágico grave no futuro. Estudos recentes sugerem que o remodelamento tecidual, bem como estreitamentos esofágicos estão diretamente relacionados com o tempo de doença, e impedir esta evolução poderia auxiliar na prevenção de complicações que podem ser graves (65,66).

Outro aspecto relevante nesses resultados foi a grande predominância de eosinofilia esofágica no gênero masculino. Mesmo no grupo geral de APLV persistente houve predomínio entre o sexo masculino (70,7%), que ficou mais acentuado quando analisado apenas o grupo com eosinofilia esofágica, onde a frequência foi de 88,2% (proporção aproximada de 9:1). Uma das explicações possíveis para a maior predominância de EoE no sexo masculino tem relação com a fisiopatologia da doença, onde uma das principais citocinas envolvidas na gênese do estímulo inflamatório, a *TSLP*, tem o gene de seu receptor localizado no cromossomo *Yp11.3* (20). Entretanto, tem sido descrita uma relação de 3:1 entre sexo masculino e feminino, na maioria dos estudos. E desta forma, surge questionamento se poderia haver algum outro fator genético envolvido que contribua para alergia persistente ao leite e favoreça EoE.

Outra observação relatada na literatura tem sido a possibilidade de surgimento de EoE após o desenvolvimento de tolerância espontânea para o mesmo alimento que anteriormente causava manifestações imediatas IgE mediadas. A partir destas observações, tem sido questionada, com certa tendência a refutar o papel da IgE específica na fisiopatologia da EoE (15). Entretanto, diante destes resultados, surge a necessidade de se repensar e avaliar a possibilidade de coexistência de alergia alimentar IgE mediada com mecanismos celulares associados.

Fazendo-se alusão ao conhecido modelo da marcha atópica comparado ao atual conhecimento sobre a história natural de alergia alimentar, essa frequência permite questionar se EoE precede e até mesmo predispõe à anafilaxia alimentar, podendo ser uma doença latente de surgimento insidioso, e que seu diagnóstico precoce evitaria complicações. Além disso, quando se reflete sobre as mudanças na evolução natural da alergia ao leite de vaca, que está se tornando mais persistente ao longo dos anos e com uma associação crescente com anafilaxia (67), torna-se inevitável levantar questionamentos sobre os motivos envolvidos nestas mudanças: a associação de APLV IgE mediada com mecanismos imunocelulares poderia alterar a evolução natural da doença? Embora, não seja possível responder a essa pergunta, neste estudo, a associação de fatores que sugerem interferência genética (predomínio masculino), alergia persistente, anafilaxia, e eosinofilia esofágica foi muito alta.

6 CONCLUSÕES

- Encontrou-se nesse estudo uma frequência igual a 38,2% (95% IC: 28,14-49,16%) de eosinofilia esofágica em pacientes com anafilaxia e alergia persistente ao leite de vaca.
- Encontrou-se nesse estudo uma frequência igual a 14,2% de esofagite eosinofílica e 7,1 % de eosinofilia esofágica responsiva ao inibidor de bomba de prótons em pacientes com anafilaxia e alergia persistente ao leite de vaca.
- O grupo de pacientes com eosinofilia esofágica apresentou uma proporção maior de pacientes de sexo masculino (88,2%) em relação ao grupo de pacientes sem eosinofilia esofágica (60%).
- Não houve associação estatisticamente significativa entre atopia e presença de eosinofilia esofágica.
- Não houve associação estatisticamente significativa considerando os dois grupos, com e sem eosinofilia esofágica, em relação ao uso de corticoide nasal, corticoide inalado em baixa e média dosagem.
- Os pacientes com eosinofilia esofágica apresentaram quadro clínico gastrointestinal ausente em 29,4% dos casos, quadro clínico persistente em 47% dos casos e 23,5% dos pacientes eram oligossintomáticos.

- O padrão inflamatório predominou dentre as alterações endoscópicas, ocorrendo em 70,5 % dos pacientes com eosinofilia esofágica e em 90% dos pacientes com esofagite eosinofílica.
- Em comparação aos pacientes sem eosinofilia esofágica, os pacientes com eosinofilia esofágica têm valores mais altos e com significância estatística de eosinófilos periféricos, IgE para LV, β - lactoglobulina e caseína.

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL
LEGAL**

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDERE.....Nº.....APTO:.....

BAIRRO.....CIDADE:.....

CEP:.....TELEFONE:DDD

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA : Diagnóstico de Esofagite Eosinofílica em pacientes com Alergia a Proteína do Leite de Vaca IgE mediada.

2. PESQUISADOR : Adriana Márcia da Silva Cunha Barbosa

CARGO/FUNÇÃO: Médica pós-graduanda do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 135926

UNIDADE DO HCFMUSP: Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO X

RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO

RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 3 anos

1 – Justificativa e objetivos da pesquisa:

Você ou seu filho (a) está sendo convidado (a) a participar desta pesquisa pelo fato de ter alergia a proteína do leite de vaca e para futuro tratamento dessa alergia, faz-se necessário a investigação de Esofagite Eosinofílica.

Esofagite Eosinofílica é uma doença alérgica do esôfago, órgão que leva o alimento da boca ao estômago. Temos percebido um aumento dessa doença principalmente nos pacientes alérgicos ao leite de vaca. Ela se manifesta com sintomas como vômitos, dor na barriga, engasgos, tosse após alimentação, necessidade de líquido para alimentos “descerem” e até mesmo falta de apetite. Existem pacientes que têm sintomas muito leves ou quase não têm, o que costuma atrasar seu diagnóstico. A identificação de forma rápida dessa doença é importante para que seja tratada adequadamente, evitando assim a inflamação persistente do esôfago.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros

- Endoscopia Digestiva Alta: após sedação através de medicamento administrado pela veia, o paciente dorme e um tubo com câmara na ponta é introduzido através da boca do paciente, passa pelo esôfago, estômago e começo do intestino. Biópsias (mínimos pedacinhos) são retiradas desses 3 lugares para depois serem analisadas através do microscópio. O paciente acorda após o exame e depois de se recuperar da sonolência, não sente dores. Caso seja identificada a suspeita da doença Esofagite Eosinofílica, será necessário o início de tratamento com medicamentos como bloqueadores de ácidos gástricos, via oral, por 8 a 12 semanas e, após nova endoscopia, se ainda houver alterações no exame, será necessário tratamento com corticoide engolido.
- Coleta de exame de sangue através de acesso venoso do antebraço para realização de testes que avaliarão a alergia em geral e presença de anticorpos causadores de alergia ao leite de vaca.
 - Teste cutâneo de alergia para os extratos do leite de vaca. Os testes são feitos colocando uma gota do extrato (solução diluída do agente causador de alergia) no seu braço e depois fazendo uma leve picada

com uma pequena agulha através desta gota. O resultado é obtido depois de 20 minutos da aplicação

- Teste de provocação oral: somente para pacientes que não tiverem um diagnóstico de certeza de alergia leite de vaca. Este teste consiste em você beber pequenas quantidades de leite diante da observação direta do médico pesquisador no próprio ambulatório. Nesse caso, você deverá permanecer 2 horas em observação.

3 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos

- Endoscopia digestiva alta: o desconforto esperado pode ser devido ao furo da agulha pra aplicar sedativo (remédio para dormir) pela veia, antes do exame. Pode ser que após o exame, o paciente fique algumas horas sonolento. O paciente não sente dores após o exame.
- Coleta de sangue: desconforto do furo da agulha, e em alguns casos pode ocorrer inchaço, dor, e às vezes pequena mancha arroxeadada no local da picada.
- Os testes de alergia podem causar coceira no local da aplicação, vermelhidão e inchaço no local da picada, que podem durar de 30 a 90 minutos. Em casos raros estes testes podem causar reações mais importantes como chiado, problemas para respirar e queda da pressão. Os testes são praticamente indolores, mas podem ser um pouco desconfortáveis.
- Teste de provocação oral: não apresenta riscos para pessoas não alérgicas ao leite de vaca e, para pessoas alérgicas, o teste pode causar sintomas semelhantes aos que ocorrem pela ingestão habitual, os quais variam de gravidade de uma pessoa para outra, podendo causar desde simples coceira na boca ou corpo até dificuldade para respirar e queda da pressão arterial.

4 – Benefícios para o participante

O principal benefício deste estudo é o diagnóstico e tratamento precoce dessa doença em pacientes alérgicos a proteína do leite de vaca.

5 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar.

Não há procedimento alternativo vantajoso que permita o diagnóstico definitivo.

6 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa e aos profissionais responsáveis para esclarecimento de eventuais dúvidas.

Se participar do estudo, você será esclarecido de todos os procedimentos que irá fazer, será informado dos riscos e benefícios e a qualquer tempo poderá pedir qualquer informação que desejar.

O principal investigador é a Dra. Adriana Marcia da Silva Cunha Barbosa, que pode ser encontrada no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155. 8 andar. Prédio dos Ambulatórios – Secretaria de Imunologia e Alergia Telefone 2661-6098 ou 2661-6225. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – localizado no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo “Octávio Frias de Oliveira” - 21º andar – sala 36 - Av. Dr. Arnaldo, 251 - Cerqueira César - São Paulo - SP - CEP: 01246-000. Telefone de contato: 3893-4401/3893-4407. E-mail: cep.fm@usp.br

7 –É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

A participação ou não do estudo depende de você e se decidir participar, deverá assinar esse Termo de Consentimento. Você é livre para desistir a qualquer momento desse estudo, e se decidir não participar, isto não afetará de nenhuma maneira a qualidade de tratamento que você recebe em nossa Unidade. Você continuará a ter o atendimento com os médicos para orientações.

08 –Direito de confidencialidade, sigilo e privacidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

Se você aceitar participar do estudo, todos os seus registros médicos serão armazenados em um computador para fins da pesquisa e não serão divulgados. Somente a equipe médica saberá quais informações estão relacionadas a vocês. Os resultados do estudo poderão ser publicados em literatura médica, mas sua identidade e/ou a de seu filho não serão reveladas.

9- Viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa:

Não há indenização deste procedimento, pois ele não é experimental, já sendo utilizado em outros serviços, sendo realizado apenas com seu consentimento.

10-Despesas e compensações:

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

- 11-** Você tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa que sejam do conhecimento dos pesquisadores.
- 12-** Os dados e o material coletado (sangue e biópsias do esôfago) serão usados nesta pesquisa e serão armazenados para eventuais pesquisas futuras.
- 13-** Permito a utilização de exames já realizados por mim, em outro momento, com fins diagnóstico, caso possa fazer parte da pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: “Diagnóstico de Esofagite Eosinofílica em pacientes com Alergia a Proteína do Leite de Vaca IgE mediada”

Eu discuti com a Dra Adriana Marcia da Silva Cunha Barbosa sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

----- Data ____ / ____ / ____

Assinatura do paciente/representante legal

----- Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Assinatura da testemunha para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo. Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

Tabela 5 - Dados de pacientes sem eosinofilia esofágica

Pcte	Sexo	Idade	Quadro Clínico	Atopia	Medicações	Endoscopia	Eosinófilos
1	F	11	ausente	S		gastrite	10 em ED
2	M	8	TI	S	CI	NL	5 em EP, EM, ED, Estomago e 15 em duodeno
3	M	6		S	CN	gastrite	
4	F	5	ausente	S	CN/CI	NL	
5	M	7	ausente	S	CI	NL	
6	F	4	ausente	S	CN	NL	
7	M	11	ausente	N		NL	
8	M	13	ausente	S	CN	NL	
9	M	11	ausente	S	CN	NL	
10	F	7	TI	S	CI	NL	
11	M	8	ausente	S	CN	NL	
12	M	4	ausente	S	CN/CI	esofagite erosiva e gastrite	
13	M	7	ausente	N		NL	
14	M	8	ausente	S	CN	NL	
15	M	16	ausente	S	CN	gastrite	
16	M	6	ausente	S		NL	
17	M	10	ausente	N		esofagite erosiva	5 em ED
18	M	11	TP	S		<i>H.pylori</i>	
19	M	7	TP	S	CN/CI	esofagite erosiva, exsudato	
20	M	9	TI	S	CN	NL	
21	F	12	ausente	N		NL	
22	M	6	ausente	S		edema	
23	F	10	TI	S		NL	
24	F	11	ausente	S	CN	NL	
25	M	8	ausente	S	CI	NL	
26	M	11	ausente	S		NL	
27	F	4	ausente	S	CN/CI	NL	
28	F	11	TP	S		NL	5 em ED
29	F	9	ausente	S	CN/CI	NL	
30	F	8	TP	S	CN	NL	
31	M	16	ausente	S		NL	
32	F	3	ausente	S		NL	
33	M	9	ausente	S		NL	5 em ED
34	M	6	Oligos.	S	CN	NL	7 em ED
35	M	4	ausente	S		NL	
36	M	8	ausente	S		exsudato, <i>H. pylori</i>	2 em ED e 5 em duodeno
37	F	3	ausente	S		NL	
38	F	18	ausente	S		NL	
39	M	10	ausente	S	CN	NL	
40	M	6	ausente	S	CN/CI	NL	
41	F	11	ausente	S	CI	esofagite erosiva	
42	F	11	ausente	S	CN	NL	
43	M	11	ausente	S	CN/CI	NL	
44	M	14	ausente	S	CN	NL	
45	M	13	ausente	S		gastrite	
46	M	4	ausente	N		NL	
47	F	34	ausente	S	CN	NL	
48	F	25	ausente	N		esofagite erosiva e gastrite	
49	F	49	TP	S		esofagite erosiva e gastrite	
50	M	10	TI	S	CN	NL	
51	M	9	TP	S	CI	granulações nodulares	
52	F	11	ausente	S		NL	12 em EM
53	M	12	ausente	S		NL	
54	F	13	ausente	S	CN/CI	gastrite	
55	F	5	TI	S	CI	exsudato	9

CI: corticoide inalado; CN: corticoide nasal; ED: esôfago distal; EM:esôfago médio; EP: esôfago proximal; F: feminino; M: masculino; N:não; NL:normal; Oligos.: oligossintomático; S:sim; TI: típico intermitente; TP:típico persistente.

Tabela 6 - Dados de pacientes com eosinofilia esofágica

3	Sexo	Idade	Quadro Clínico	Medicações	Endoscopia	Eosinófilos	Resposta a IBP
1	M	5	TI	CN/CI	NL	11 EM/23ED/38 DUOD	S
2	M	5	ausente	CN	edema esôfago, gastrite	24 EP/24 EM/ 24ED	
3	M	8	ausente		edema e estrias, <i>H pylori</i>	45 EM/36 ED	S
4	F	11	Oligos.	CN	exsudato	27 EP/32 EM/33 ED	N
5	M	8	TP		esof. erosiva, gastrite,edema	40 ED	N
6	M	6	Oligos.	CI	esof erosiva	50 ED	
7	M	5	TI			150 SL	
8	M	9	ausente		edema, estrias e exsudato	40 EM	N
9	M	8	Oligos.		edema, estrias, <i>H pylori</i>	8 EP/ 35 ED	N
10	F	3	TI	CN	edema, estrias, gastrite e duodenite erosiva	40 SL E 50 DUOD	
11	M	9	TP		NL	24 SL	N
12	M	14	TP	CN/CI	edema, estrias	50 SL	N
13	M	11	TP	CN	NL	29 ED	
14	M	8	TI		edema, estrias	19 SL	N
15	F	6	Oligos.		edema, estrias	20 EM	N
16	M	3	ausente		NL	30 SL	
17	M	10	Oligos.	CN	estrias	100 EP/ 60 EM/ 60 ED	
18	M	6	TP	CI	NL	18 SL	
19	M	6	TP	IBP	exsudato	25 EP/22 EM/24 ED	N
20	M	6	ausente	CN	NL	120 EM/ 25 ED	
21	M				granulações nodulares em esôfago	28 SL	
22	M	7	TI	CN	estrias, exsudato	33 EP/EM/ED	
23	M	2	TI	CN	NL	30 EM	S
24	M	17	ausente		NL	25 ED	
25	M	10	TI	CN	estrias	25 SL	S
26	M	6	ausente		esof. erosiva	21 EM/ 27 ED	S
27	M	6	Oligos.	CN	edema		N
28	M	8	TP	CN	exsudato	14 EM/20 ED	
29	M	5	Oligos.		estrias	20 SL	
30	M	3	ausente	CN/CI	edema, estrias	30 EP/ 84 ED	
31	M	4	ausente	CN/CI	edema, estrias		
32	M	2	ausente	CN	estrias, estreitamento, papel "crepe"	20 EM/ 10 ED	
33	M	11	TI		edema, estrias, exsudato, gastrite	84 SL	
34	F	11	TP		edema, estrias, exsudato	50 ED	

CI: corticoide inalado; CN: corticoide nasal; ED: esôfago distal; EM:esôfago médio; EP: esôfago proximal; F: feminino; M: masculino; N:não; NL:normal; Oligos.: oligossintomático; S:sim; SL: sem local específico; TI: típico intermitente; TP:típico persistente

8 REFERÊNCIAS

1. Liacouras C a., Furuta GT, Hirano I, Atkins D, Attwood SE, Bonis P a., et al. Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;128(1):3–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2011.02.040>
2. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, Liacouras CA. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2002 Feb [cited 2015 Nov 26];109(2):363–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11842310>
3. Assa'ad AH, Putnam PE, Collins MH, Akers RM, Jameson SC, Kirby CL, et al. Pediatric patients with eosinophilic esophagitis: an 8-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2007 Mar [cited 2015 Nov 26];119(3):731–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17258309>
4. Sugnanam KKN, Collins JT, Smith PK, Connor F, Lewindon P, Cleghorn G, et al. Dichotomy of food and inhalant allergen sensitization in eosinophilic esophagitis. *Allergy* [Internet]. 2007 Nov [cited 2015 Nov 26];62(11):1257–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17711545>
5. Sánchez-García S, Rodríguez Del Río P, Escudero C, Martínez-Gómez MJ, Ibáñez MD. Possible eosinophilic esophagitis induced by milk oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2012 Apr [cited 2015 Nov 26];129(4):1155–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22236725>
6. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID)☆. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2004;113(1):11–28. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091674903025314>

7. Attwood SE, Smyrk TC, Demeester TR, Jones JB. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. *Dig Dis Sci* [Internet]. 1993 Jan [cited 2015 Nov 26];38(1):109–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8420741>
8. De la Cruz-Patiño E, Ruíz Juárez I, Meixueiro Daza A, Grube Pagola P, Roesch-Dietlen F, Remes-Troche JM. Eosinophilic esophagitis prevalence in an adult population undergoing upper endoscopy in southeastern Mexico. *Dis Esophagus* [Internet]. Jan [cited 2015 Nov 26];28(6):524–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24835543>
9. Veerappan GR, Perry JL, Duncan TJ, Baker TP, Maydonovitch C, Lake JM, et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in an adult population undergoing upper endoscopy: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2009 Apr [cited 2015 Nov 26];7(4):420–6, 426.e1–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19162236>
10. Prasad GA, Talley NJ, Romero Y, Arora AS, Kryzer LA, Smyrk TC, et al. Prevalence and predictive factors of eosinophilic esophagitis in patients presenting with dysphagia: a prospective study. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2007 Dec [cited 2015 Nov 27];102(12):2627–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17764492>
11. Kapel RC, Miller JK, Torres C, Aksoy S, Lash R, Katzka DA. Eosinophilic esophagitis: a prevalent disease in the United States that affects all age groups. *Gastroenterology* [Internet]. 2008 May [cited 2015 Nov 27];134(5):1316–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18471509>
12. Sperry SL, Woosley JT, Shaheen NJ, Dellon ES. Influence of race and gender on the presentation of eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2012 Feb [cited 2015 Nov 27];107(2):215–21. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4584147&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

13. Bohm M, Malik Z, Sebastiano C, Thomas R, Gaughan J, Kelsen S, et al. Mucosal eosinophilia: prevalence and racial/ethnic differences in symptoms and endoscopic findings in adults over 10 years in an urban hospital. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2012 Aug [cited 2015 Nov 27];46(7):567–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22186744>
14. Penfield JD, Lang DM, Goldblum JR, Lopez R, Falk GW. The role of allergy evaluation in adults with eosinophilic esophagitis. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2010 Jan [cited 2015 Nov 27];44(1):22–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19564792>
15. Maggadottir SM, Hill D a., Ruymann K, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, Shuker M, et al. Resolution of acute IgE-mediated allergy with development of eosinophilic esophagitis triggered by the same food. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(5):1487–90.
16. Ridolo E, De Angelis GL, Dall'aglio P. Eosinophilic esophagitis after specific oral tolerance induction for egg protein. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 2011 Jan [cited 2015 Nov 27];106(1):73–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21195949>
17. Chehade M, Lucendo AJ, Achem SR, Souza RF. Causes, evaluation, and consequences of eosinophilic esophagitis. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1300(1):110–8.
18. Blanchard C, Stucke EM, Rodriguez-Jimenez B, Burwinkel K, Collins MH, Ahrens A, et al. A striking local esophageal cytokine expression profile in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2011 Jan [cited 2015 Nov 27];127(1):208–17, 217.e1–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3027004&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
19. Blanchard C, Mingler MK, McBride M, Putnam PE, Collins MH, Chang G, et al. Periostin facilitates eosinophil tissue infiltration in allergic lung and esophageal responses. *Mucosal Immunol* [Internet]. 2008 Jul [cited 2015

- Nov 8];1(4):289–96. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2683986&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
20. Sherrill JD, Gao P-S, Stucke EM, Blanchard C, Collins MH, Putnam PE, et al. Variants of thymic stromal lymphopoietin and its receptor associate with eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2010 Jul [cited 2015 Oct 23];126(1):160–5.e3. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2904342&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
21. Nadif R, Zerimech F, Bouzigon E, Matran R. The role of eosinophils and basophils in allergic diseases considering genetic findings. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2013 Oct [cited 2015 Nov 27];13(5):507–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23974679>
22. Dellon ES, Speck O, Woodward K, Covey S, Rusin S, Gebhart JH, et al. Markers of eosinophilic inflammation for diagnosis of eosinophilic esophagitis and proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2014 Dec [cited 2015 Nov 27];12(12):2015–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24993367>
23. Abonia JP, Franciosi JP, Rothenberg ME. TGF- β 1: Mediator of a feedback loop in eosinophilic esophagitis--or should we really say mastocytic esophagitis? *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010;126(6):1205–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3220165&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
24. Sorser SA, Barawi M, Hagglund K, Almojaned M, Lyons H. Eosinophilic esophagitis in children and adolescents: epidemiology, clinical presentation and seasonal variation. *J Gastroenterol* [Internet]. 2013 Jan [cited 2015 Nov 27];48(1):81–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22618806>

-
25. 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* [Internet]. 2013 May [cited 2015 Nov 27];108(5):679–92; quiz 693. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23567357>
26. Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Ripoll C, Hernandez-Alonso M, Mateos JM, Fernandez-Bermejo M, et al. Esophageal eosinophilic infiltration responds to proton pump inhibition in most adults. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2011 Feb [cited 2015 Nov 27];9(2):110–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20920599>
27. Zhang X, Cheng E, Huo X, Yu C, Zhang Q, Pham TH, et al. Omeprazole blocks STAT6 binding to the eotaxin-3 promoter in eosinophilic esophagitis cells. *PLoS One* [Internet]. 2012 Jan [cited 2015 Nov 27];7(11):e50037. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3503709&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
28. Müller S, Pühl S, Vieth M, Stolte M. Analysis of symptoms and endoscopic findings in 117 patients with histological diagnoses of eosinophilic esophagitis. *Endoscopy* [Internet]. 2007 Apr [cited 2015 Nov 27];39(4):339–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17427070>
29. 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* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;10(9):988–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2012.04.019>
30. Lee S, de Boer WB, Naran A, Leslie C, Raftopoulos S, Ee H, et al. More than just counting eosinophils: proximal oesophageal involvement and

subepithelial sclerosis are major diagnostic criteria for eosinophilic oesophagitis. *J Clin Pathol* [Internet]. 2010 Jul [cited 2016 Jun 11];63(7):644–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20591916>

31. DeBrosse CW, Collins MH, Buckmeier Butz BK, Allen CL, King EC, Assa'ad AH, et al. Identification, epidemiology, and chronicity of pediatric esophageal eosinophilia, 1982-1999. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2010 Jul [cited 2015 Nov 27];126(1):112–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4115587&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
32. 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* [Internet]. 2014 Jun [cited 2015 Nov 27];146(7):1639–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24534634>
33. Henderson CJ, Abonia JP, King EC, Putnam PE, Collins MH, Franciosi JP, et al. Comparative dietary therapy effectiveness in remission of pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2012 Jun [cited 2015 Nov 27];129(6):1570–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3367096&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
34. Molina-Infante J, Ferrando-Lamana L, Mateos-Rodríguez JM, Pérez-Gallardo B, Prieto-Bermejo A-B. Overlap of reflux and eosinophilic esophagitis in two patients requiring different therapies: a review of the literature. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2008 Mar 7 [cited 2015 Nov 27];14(9):1463–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2693702&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

-
35. Gupta SK, Peters-Golden M, Fitzgerald JF, Croffie JM, Pfefferkorn MD, Molleston JP, et al. Cysteinyl leukotriene levels in esophageal mucosal biopsies of children with eosinophilic inflammation: are they all the same? *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2006 May [cited 2015 Nov 27];101(5):1125–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16573772>
36. Cianferoni A, Spergel JM. Immunotherapeutic approaches for the treatment of eosinophilic esophagitis. *Immunotherapy* [Internet]. 2014 Jan [cited 2015 Nov 27];6(3):321–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24762076>
37. Rothenberg ME, Wen T, Greenberg A, Alpan O, Enav B, Hirano I, et al. Intravenous anti-IL-13 mAb QAX576 for the treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2015 Feb [cited 2015 Nov 27];135(2):500–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25226850>
38. Jung KW, Gundersen N, Kopacova J, Arora AS, Romero Y, Katzka D, et al. Occurrence of and risk factors for complications after endoscopic dilation in eosinophilic esophagitis. *Gastrointest Endosc* [Internet]. 2011 Jan [cited 2015 Nov 27];73(1):15–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21067739>
39. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Franciosi J, Shuker M, Verma R, et al. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2009 Jan [cited 2015 Nov 27];48(1):30–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19172120>
40. Straumann A, Spichtin H-P, Grize L, Bucher KA, Beglinger C, Simon H-U. Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. *Gastroenterology* [Internet]. 2003 Dec [cited 2015 Nov 27];125(6):1660–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14724818>

41. Chafen JJS, Newberry SJ, Riedl MA, Bravata DM, Maglione M, Suttorp MJ, et al. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. *JAMA* [Internet]. 2010 May 12 [cited 2016 May 26];303(18):1848–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20460624>
42. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, et al. Food allergy: A practice parameter update - 2014. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1016–25.e43.
43. Jackson KD, Howie LD, Akinbami LJ. Trends in Allergic Conditions Among Children: United States, 1997-2011. *NCHS Data Brief* [Internet]. 2013;(121):1–8. Available from: <http://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db121.pdf>
44. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-Sponsored Expert Panel Report. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2010 Dec [cited 2016 May 26];126(6):1105–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21134568>
45. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. 2007 Apr [cited 2016 May 26];119(4):1016–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17306354>
46. Wal J-M. Bovine milk allergenicity. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 2004 Nov [cited 2016 May 27];93(5 Suppl 3):S2–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15562868>
47. Solé D, Amancio OMS, Jacob CM a., Cocco RR, Sarni ROS, Suano F, et al. Guia Prático de diagnóstico e tratamento da Alergia às Proteínas do Leite de Vaca mediada pela imunoglobulina E. *Rev bras alerg imunopatol*. 2012;35(6):203–33.

48. Jarvinen KM. Uptodate [Internet]. Milk allergy: Clinical features and diagnosis. 2015. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/milk-allergy-clinical-features-and-diagnosis>
49. Skripak JM, Matsui EC, Mudd K, Wood RA. The natural history of IgE-mediated cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(5):1172–7.
50. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(5 SUPPL.):891–6.
51. García-Ara C, Boyano-Martínez T, Díaz-Pena JM, Martín-Muoz F, Reche-Frutos M, Martín-Esteban M. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cows' milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(1):185–90.
52. Gushken AKF, Castro APM, Yonamine GH, Corradi GA, Pastorino AC, Jacob CMA. Double-blind, placebo-controlled food challenges in Brazilian children: adaptation to clinical practice. *Allergol Immunopathol (Madr)* [Internet]. [cited 2016 May 27];41(2):94–101. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22326568>
53. Lowe AJ, Abramson MJ, Hosking CS, Carlin JB, Bennett CM, Dharmage SC, et al. The temporal sequence of allergic sensitization and onset of infantile eczema. *Clin Exp Allergy* [Internet]. 2007 Apr [cited 2016 Jun 12];37(4):536–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17430350>
54. Bantz SK, Zhu Z, Zheng T. The Atopic March: Progression from Atopic Dermatitis to Allergic Rhinitis and Asthma. *J Clin Cell Immunol* [Internet]. 2014 Apr [cited 2016 Jun 12];5(2). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25419479>

-
55. Alduraywish SA, Lodge CJ, Campbell B, Allen KJ, Erbas B, Lowe AJ, et al. The march from early life food sensitization to allergic disease: A systematic review and meta-analyses of birth cohort studies. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2016;71(1):77–89.
56. Prescott S, Allen KJ. Food allergy: Riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(2):155–60.
57. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* [Internet]. 2010 Jul [cited 2015 Nov 20];21 Suppl 2:1–125. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20618740>
58. Solé D, Silva LR, Filho N et al. No Title Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar. *Rev bras alerg imunopatol*. 2008;
59. 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. *Gut* [Internet]. 2013;62(4):489–95. Available from: <http://gut.bmj.com/cgi/doi/10.1136/gutjnl-2011-301817>
60. 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* [Internet]. American College of Allergy, Asthma & Immunology; 2014;113(6):624–9. Available from: <Go to ISI>://WOS:000345855400010
61. Warners MJ, van Rhijn BD, Curvers WL, Smout AJPM, Bredenoord AJ. PPI-responsive esophageal eosinophilia cannot be distinguished from eosinophilic esophagitis by endoscopic signs. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2015;27(5):506–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25822858>

-
62. Wen T, Dellon ES, Moawad FJ, Furuta GT, Aceves SS, Rothenberg ME. Transcriptome analysis of proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia reveals proton pump inhibitor-reversible allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2015;135(1):187–97.e4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25441638>
63. Molina-Infante J, Rivas MD, Hernandez-Alonso M, Vinagre-Rodríguez G, Mateos-Rodríguez JM, Dueñas-Sadornil C, et al. Proton pump inhibitor-responsive oesophageal eosinophilia correlates with downregulation of eotaxin-3 and Th2 cytokines overexpression. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2014;40(8):955–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25112708>
64. Rothenberg ME. Molecular, Genetic, and Cellular Bases for Treating Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* [Internet]. Elsevier, Inc; 2015;148(6):1143–57. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508515001651>
65. Schoepfer AM, Safroneeva E, Bussmann C, Kuchen T, Portmann S, Simon HU, et al. Delay in diagnosis of eosinophilic esophagitis increases risk for stricture formation in a time-dependent manner. *Gastroenterology* [Internet]. Elsevier, Inc; 2013;145(6):1230–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.08.015>
66. Lipka S, Kumar A, Richter JE. Impact of Diagnostic Delay and Other Risk Factors on Eosinophilic Esophagitis Phenotype and Esophageal Diameter. 2015;00(00):1–7.
67. Hochwallner H, Schulmeister U, Swoboda I, Spitzauer S, Valenta R. Cow's milk allergy: from allergens to new forms of diagnosis, therapy and prevention. *Methods* [Internet]. 2014 Mar 1 [cited 2015 Oct 2];66(1):22–33. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3969108&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>