

FABIANE POMIECINSKI

**Sensibilização a alérgenos alimentares na
doença do refluxo gastroesofágico
refratária ao tratamento convencional**

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

Programa de Alergia e Imunopatologia

Orientador: Prof. Dr. Fábio Fernandes Morato Castro

São Paulo

2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Pomicinski, Fabiane

Sensibilização a alérgenos alimentares na doença do refluxo gastroesofágico refratária ao tratamento convencional / Fabiane Pomicinski. -- São Paulo, 2010.

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

Orientador: Fábio Fernandes Morato Castro.

Descritores: 1.Refluxo gastroesofágico 2.Hipersensibilidade alimentar
3.Testes cutâneos 4.Eosinófilos

USP/FM/DBD-221/10

DEDICATÓRIA

Aos meus queridos pais,
Alcede Maria Pomiecinski e Luiz Carlos Pomiecinski,
que foram meus primeiros e permanentes orientadores...
Minha eterna gratidão pois vocês cumpriram um dom divino.
“O dom de ser mãe, o dom de ser pai.”
Vocês foram capazes de se doar inteiramente,
aceitando até a distância física de sua filha em favor da realização de um
sonho.
Podem sorrir orgulhosos, pois se hoje concretizo um sonho, devo isto a
vocês. Vocês são os alicerces do meu encanto pela vida! Amo vocês!

Ao amor da minha vida,
Norberto Anizio Ferreira Frota,
pela paciência, compreensão e apoio. Mas também, pelo exemplo de
caráter, equilíbrio emocional e excelência profissional.
Obrigada por estar construindo comigo uma vida, uma família...

Tu és meu protetor,
Aquele que sabe o que sinto,
Que me conhece,
Me dá razão,
Diz quando estou errada,
E sabe dizer as palavras que preciso ouvir
Aquele que me envolve em seus braços,
E me faz esquecer dos problemas que me afligem.
Aquele que sabe me fazer sorrir,
Quando mais devo chorar.
Aquele que me apóia,
E me ajuda a tomar grandes decisões.
Aquele que só com o olhar sabe dizer que me ama.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me guiar.

Ao Prof. Dr. Fábio F. Morato Castro, por elogiar este trabalho mesmo quando ainda era um primeiro rascunho. Obrigada por me convencer de que eu era melhor do que suspeitava. Tuas lições permaneceram e teu exemplo convenceu. És um exemplo como profissional e pessoa. Serei eternamente grata pelas oportunidades e ensinamentos.

À minha grande amiga, Dra. Ariana Campos Yang, que me contagiou com seu entusiasmo pela alergia alimentar, pela docência e pela vida, esteve a meu lado desde o início do projeto, transmitindo além de conhecimento, segurança, essencial neste momento! Por não me deixar desanimar nas horas difíceis, pelo incentivo e orientação, dedico também a você, esta vitória.

Ao Prof. Dr. Jorge Kalil, pela oportunidade, confiança e conselhos.

Aos membros da banca de qualificação, Dr. Clóvis Galvão, Dra. Cristina KoKron e Dr. Antônio Abílio Motta, por suas ideias e contribuições; também ao Dr. Clóvis Galvão por vibrar com meu crescimento, à Dra. Cristina Kokron, pelo apoio na realização dos ImmunoCAPs e ao Dr. Abílio Motta, pela simpatia e disponibilidade.

Aos demais assistentes do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia: Dra. Andrea Cohon, Dra. Myrthes Toledo Barros, Dr. Pedro Giavina-Bianchi, Dr. Luiz Augusto Fonseca e Dr. Luiz Vicente Rizzo, que me acolheram desde meus primeiros dias em São Paulo e com os quais tive o prazer de conviver e aprender.

À nutricionista Vanessa Penterich, que me ajudou desde o preparo dos alimentos no laboratório de Nutrição até a orientação da dieta aos pacientes. Obrigada, pelo auxílio e pela amizade.

À minha amiga, Dra. Alexandra Sayuri Watanabe, por ter me ouvido falar de minhas angústias, pelo carinho e disposição em ajudar.

À Dra. Elaine Gagete, pelos preciosos conselhos à pós-graduação e à vida profissional.

À Dra. Ana Paula Castro, por lembrar-se de mim quando lia algum artigo relacionado a este trabalho.

À Dra. Daniela Barão Varalda e Dr. Michel Dracoulakis, pelo apoio e bons momentos juntos.

A Cinthia Mafra, pelos momentos de desabafos e risadas.

Ao Dr. Diógenes Ferreira, colega de pós-graduação e competente médico a quem confiei meus pacientes quando saí de São Paulo.

A todos os colegas do ambulatório, que ofereciam ajuda quando eu estava preparando os testes alérgicos e por todos os momentos de convívio.

Aos funcionários do ambulatório de Alergia e Imunologia: Rosana, pela coleta do sangue; Leoni, pelo auxílio nos testes alérgicos; Serafim, Maurício e Júnior, pela atenção aos pacientes e pela torcida. A Andréa, pela colaboração e paciência com meus vários telefonemas de Fortaleza.

À IPI-ASAC, pelo material para realização dos testes alérgicos.

Ao funcionário do LIM 60, Carlos Palma, pelo auxílio na realização dos ImmunoCAPs e aos funcionários Cláudio e Wellington do laboratório do InCor, pelo auxílio na liofilização dos alimentos.

À Dra. Cláudia Sá e Dr. Thomas Navarro, pelas sugestões, encaminhamento de pacientes e realização de exames endoscópicos.

Ao Serviço de Anatomia Patológica, representado pelo Dr. Humberto Setsuo Kishi, pela avaliação das biópsias.

Às grandes amigas Graziela Girardi Hanna e Samira Apostolos, por compartilharem comigo momentos importantes de minha vida. Sei que posso sempre contar com vocês!

A meu irmão Eduardo, pelo amor que nos une.

Aos pacientes, por tudo que me ensinaram.

A Tânia, não só pela disponibilidade em sempre descomplicar a vida dos pós-graduandos, paciência e auxílio na resolução de problemas, mas sobretudo, pelo exemplo de mãe, que vou procurar seguir quando chegarem meus filhos.

A todos que fizeram parte desta minha história, eu tenho orgulho de dizer, hoje sou professora!

“Até Que Sejamos Mestres
Não somos mestres de nada
Somos aprendizes aprendendo
Se não somos perfeitos como a fonte
É porque nossa transformação é constante
Como a da água do rio corrente.
Mestres são cristais lapidados
Se às vezes não se mostram tão reluzentes
É que nalgum momento emergente
Se mostram feras, homens, "só gente".
Vivendo e aprendendo
Errando, acertando
Nos escondendo e nos mostrando
Muitas e muitas vezes, não somos, estamos.
Sagrar-se-á Mestre a alma
Quando for capaz de tudo e de nada
De cultivar, reconhecer, respeitar e amar
As chagas adquiridas ao longo desta jornada.”

Ângela Maria

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. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

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

SUMÁRIO

Lista de Figuras

Lista de Gráficos

Lista de Tabelas

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)	2
1.2 DRGE refratária	4
1.3 DRGE refratária e presença de eosinófilos no esôfago	5
1.4 DRGE refratária e alergia alimentar	6
1.5 Atopia e alergia alimentar	10
1.6 Justificativa	13
2 OBJETIVOS	15
3 MATERIAL E MÉTODOS	17
3.1 Seleção dos pacientes	19
3.1.1 Critérios de inclusão e exclusão	20
3.1.2 Critério diagnóstico de sensibilização a alimentos	21
3.2 Coleta de Dados	22
3.2.1 Anamnese	23
3.2.2 Eosinófilos no sangue periférico, IgE total e parasitológico seriado de fezes	23
3.2.3 Endoscopia digestiva alta e biópsia de esôfago	24
3.2.4 pHmetria esofágica de 24h	25
3.2.5 Determinação sérica de IgE específica para aeroalérgenos	28
3.2.6 Teste cutâneo de leitura imediata (TCLI)	29
3.2.7 Teste cutâneo de contato (TCC)	31
3.2.8 Dieta de restrição	33
3.3 Análise estatística	33

4 RESULTADOS	34
4.1 Casuística	35
4.2 Dados demográficos e características da amostra (gênero, idade, dose e tempo de uso de IBP)	37
4.2.1 Gênero e idade	37
4.2.2 Dose e tempo de uso do IBP	38
4.3 Sensibilização a alérgenos alimentares	39
4.3.1 Sensibilização a alérgenos alimentares pelo teste cutâneo de contato (TCC) com alimentos	40
4.3.2 Sensibilização a alérgenos alimentares pelo teste cutâneo de leitura imediata	41
4.4 Atopia (sensibilização a aeroalérgenos, antecedente pessoal e familiar de atopia, níveis de IgE sérica total e eosinofilia)	43
4.4.1 Pesquisa de sensibilização a aeroalérgenos	43
4.4.2 Antecedentes pessoais e familiares de atopia	44
4.4.3 Níveis de IgE total, eosinófilos no sangue periférico e comparação com resultado do proto parasitológico de fezes	45
4.4.4 Comparação dos pacientes sensibilizados com os não sensibilizados a aeroalérgenos	47
4.5 Alterações endoscópicas e de pHmetria	48
4.5.1 Endoscopia digestiva alta (EDA)	48
4.5.2 pHmetria esofágica de 24h	49
4.5.3 Comparação dos resultados de alterações endoscópicas e de pHmetria	49
4.6 Eosinófilos na histologia esofágica	50
4.7 Comparação dos resultados de sensibilização a alimentos entre os pacientes refratários ao tratamento convencional da DRGE	53
4.8 Dieta de restrição aos alimentos aos quais os pacientes encontravam-se sensibilizados	57

5 DISCUSSÃO	63
5.1 Casuística	64
5.2 Dados demográficos e características da amostra (idade, gênero, dose e tempo de uso de IBP)	65
5.2.1 Idade e gênero	65
5.2.2 Dose e tempo de uso de IBP	66
5.3 Sensibilização a alérgenos alimentares	67
5.3.1 Sensibilização por intermédio do teste cutâneo de leitura imediata (TCLI)	68
5.3.2 Prevalência de sensibilização por meio do teste cutâneo de contato (TCC)	69
5.3.3 Diferenças de sensibilização entre teste cutâneo de contato (TCC) e teste cutâneo de leitura imediata (TCLI)	71
5.4 Atopia	71
5.5 Alterações endoscópicas e de pHmetria	72
5.6 Eosinófilos na histologia esofágica	74
5.7 Comparação dos pacientes sensibilizados com os não sensibilizados a alimentos	76
5.8 Dieta de restrição	79
6 CONCLUSÃO	82
7 REFERÊNCIAS	84
APÊNDICES	94
APÊNDICE A – Correlação linear de Spearman	
APÊNDICE B – Relato do caso de Esofagite Eosinofílica	
ANEXO	
ANEXO A – Questionário de avaliação dos sintomas da doença do refluxo gastroesofágico	

LISTAS

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Distribuição dos pacientes estudados com relação aos procedimentos e intervenções realizadas	36
---	----

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Escore total de sintomas pré e pós-dieta de restrição	60
Gráfico 2 – Escore do sintoma de azia pré e pós-dieta de restrição	60
Gráfico 3 – Escore do sintoma de disfagia (dor ou dificuldade para engolir) pré e pós-dieta de restrição	61
Gráfico 4 – Média dos escores totais de sintomas pré e pós-dieta de restrição	61
Gráfico 5 – Média dos escores do sintoma de azia pré e pós-dieta	62
Gráfico 6 – Média dos escores do sintoma de disfagia pré e pós-dieta	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Classificação dos resultados da dosagem sérica de IgE específica por ImmunoCAP 100 [®]	29
Tabela 2 -	Distribuição dos pacientes incluídos no estudo, de acordo com a faixa etária	37
Tabela 3 -	Distribuição dos pacientes incluídos no estudo, de acordo com a dose utilizada do inibidor de bomba de prótons	38
Tabela 4 -	Distribuição dos pacientes incluídos no estudo de acordo com o tempo de uso de inibidor de bomba de prótons	38
Tabela 5 -	Frequência e nível de sensibilização dos alimentos detectados pelo teste cutâneo de contato em cada paciente	40
Tabela 6 -	Frequência e nível de sensibilização dos alimentos detectados pelo teste cutâneo de leitura imediata em cada paciente	41
Tabela 7 -	Prevalência de sensibilização a alimentos nos pacientes com doença do refluxo gastroesofágico refratária ao tratamento	42
Tabela 8 -	Perfil de sensibilização a aeroalérgenos nos pacientes com DRGE refratária	43
Tabela 9 -	Distribuição dos antecedentes pessoais de atopia nos pacientes com doença do refluxo gastroesofágica refratária	44
Tabela 10 -	Distribuição dos antecedentes familiares de atopia nos pacientes com doença do refluxo gastroesofágica refratária	44
Tabela 11 -	Valores descritivos do IgE total (UI/ml) nos pacientes com doença do refluxo gastroesofágica refratária	45
Tabela 12 -	Valores descritivos dos eosinófilos em número absoluto nos pacientes com DRGE refratária ao tratamento convencional	46
Tabela 13 -	Comparação dos pacientes sensibilizados com os não sensibilizados a aeroalérgenos	47

Tabela 14 - Frequência de alterações endoscópicas sugestivas de doença do refluxo gastroesofágico	48
Tabela 15 - Frequência de positividade nos resultados das pH-metrias de 2 canais entre os pacientes com persistência dos sintomas típicos na vigência de inibidor de bomba de prótons.....	49
Tabela 16 - Frequência de eosinófilos na histologia esofágica dos pacientes com doença do refluxo gastroesofágico refratária	50
Tabela 17 - Comparação dos pacientes com relação a presença ou não de eosinófilos na histologia esofágica.....	52
Tabela 18 - Comparação dos pacientes sensibilizados a alimentos com os pacientes não sensibilizados a alimentos com relação aos dados demográficos e uso de inibidor de bomba de prótons (IBP).....	53
Tabela 19 - Comparação dos pacientes sensibilizados a alimentos com os pacientes não sensibilizados a alimentos com relação a dados da história e exames laboratoriais.....	54
Tabela 20 - Comparação dos pacientes sensibilizados a alimentos com os pacientes não sensibilizados a alimentos com relação a alterações endoscópicas, histologia esofágica e uso de corticóide inalatório	55
Tabela 21 - Análise comparativa de avaliações endoscópicas e de pHmetria esofágica prolongada dos pacientes sensibilizados com os não sensibilizados a alimentos	56
Tabela 22 - Análise comparativa dos escores do questionário de avaliação de sintomas da DRGE antes e após a dieta de exclusão dos alimentos identificados nos testes	58
Tabela 23 - Comparação da distribuição dos escores pré e pós-dieta com relação a cada sintoma (n=15)	59

RESUMO

Pomiecinski F. *Sensibilização a alérgenos alimentares na doença do refluxo gastroesofágico refratária ao tratamento convencional* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2010. 93 p.

Introdução: A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) refratária pode estar relacionada à maior sensibilização a alimentos pelo dano ácido-péptico às junções intercelulares e/ou pelo aumento do pH gástrico pelos inibidores de bomba de prótons (IBPs). A falha na resposta ao tratamento da DRGE tem sido atribuída, entre outras causas, à esofagite eosinofílica (EE). **Objetivo:** O objetivo principal do estudo foi avaliar a sensibilização a alimentos nos pacientes com DRGE refratária. Como objetivos secundários, comparamos as características dos pacientes sensibilizados com os não sensibilizados e verificamos a resposta clínica da DRGE à dieta de restrição aos alimentos aos quais o paciente estava sensibilizado. **Métodos:** Os pacientes com DRGE refratária realizaram dieta de restrição baseada no resultado de teste cutâneo de leitura imediata (TCLI) e teste cutâneo de contato (TCC) com alimentos. As características dos pacientes sensibilizados foram comparadas com os não sensibilizados com relação à atopia e número de eosinófilos na mucosa esofágica. **Resultados:** A prevalência de sensibilização a alimentos nos pacientes com DRGE refratária foi de 27,7%, sendo 15,3% pelo TCLI e 12,3% pelo TCC. Os asmáticos apresentaram maior sensibilização a alimentos ($p=0,008$). Foi identificada a presença de eosinófilos na mucosa esofágica em 15,8% dos pacientes e esta correlacionou-se com maior sensibilização a alimentos ($p=0,011$). Foi confirmado um caso de EE. A dieta de exclusão aos alimentos identificados promoveu melhora clínica dos sintomas da DRGE ($p=0,004$). **Conclusão:** A presença de eosinófilos na mucosa esofágica associada à maior sensibilização a alimentos e a resposta à dieta de exclusão em pacientes com testes positivos sugere que a DRGE refratária pode representar um estágio inicial da EE.

Palavras-chave: Refluxo gastroesofágico. Hipersensibilidade alimentar. Testes cutâneos. Eosinófilos.

SUMMARY

Pomiecinski F. *Sensitization to food allergens in patients with gastroesophageal reflux disease refractory to conventional treatment* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo", 2010. 93 p.

Abstract: Refractory gastroesophageal reflux disease (GERD) can be related to greater sensitization to foods due to peptic acid damage to intercellular junctions and/or due to the increase in gastric pH by proton pump inhibitors (PPIs). The lack of response to treatment of GERD has been attributed to, among other causes, eosinophilic esophagitis (EE). **Objective:** The principal objective of the study was to evaluate the sensitization to foods in patients with refractory GERD. As secondary objectives, we compared the characteristics of sensitized patients with those non-sensitized and found a clinical response of GERD to a diet restricting foods to which the patient was sensitized. **Methods:** Patients with refractory GERD were put on a restriction diet based on the results of skin prick test (SPT) and atopy patch test (APT) with foods. The characteristics of the sensitized patients were compared to those non-sensitized in relation to atopia and number of eosinophils in the esophageal mucosa. **Results:** The prevalence of sensitization to foods in patients with refractory GERD was 27.7%, where 15.3% were determined by SPT and 12.3% by APT. Asthmatics showed higher sensitization to foods ($p=0.008$). The presence of eosinophils in the esophageal mucosa was determined in 15.8% of patients, and this correlated with greater sensitization to foods ($p=0.011$). One case of EE was confirmed. A diet excluding identified sensitizing foods led to clinical improvement with regard to GERD symptoms ($p=0,004$). **Conclusion:** The presence of eosinophils in esophageal mucosa associated with greater sensitization to foods and the response to restriction diet in patients with positive tests suggest that refractory GERD can represent an initial stage of EE.

Descriptors: Gastroesophageal reflux. Food hypersensitivity. Skin tests. Eosinophils.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)

A Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE), em razão da elevada prevalência e morbidade, pelo prejuízo na qualidade de vida, pelas frequentes recidivas e uso continuado de medicações, na atualidade, é uma das doenças crônicas mais importantes na prática médica (Moraes-Filho *et al.*, 2002).

Merece destaque a elevada prevalência da doença. Assim, o estudo populacional em nosso País, empreendido pelo Instituto Datafolha em 22 metrópoles brasileiras, entrevistou 13.959 indivíduos, e foi observado que a pirose uma vez por semana estava presente em 4,6% da amostra. Quando a ocorrência de pirose era de duas ou mais vezes por semana - probabilidade maior de diagnóstico da doença - a prevalência aumentava para 7,3%. Estima-se que cerca de 12% da população brasileira tenha a DRGE, sem que tal análise tenha levado em consideração os enfermos com manifestações atípicas que, certamente, causariam um aumento nesse número (Moraes-Filho *et al.*, 2003).

O II Consenso Brasileiro de DRGE define-a como uma afecção crônica, decorrente do refluxo retrógrado de parte do conteúdo gastroduodenal para o esôfago e/ou órgãos adjacentes ao mesmo, que acarreta variável espectro de sintomas e/ou sinais esofagianos e/ou

extraesofagianos, associados ou não a lesões teciduais (Moraes-Filho *et al.*, 2003).

As principais manifestações clínicas são pirose e regurgitação ácida. Os pacientes que apresentam sintomas com frequência mínima de duas vezes semanais, por um período de 4 a 8 semanas, devem ser considerados como prováveis portadores da DRGE e considera-se realizar o teste terapêutico. Estes podem apresentar manifestações atípicas, como dor torácica não cardíaca, globus, asma, tosse crônica, hemoptise, bronquiectasias, rouquidão, pigarro, laringite posterior crônica, sinusite crônica, otalgia, halitose e aftas (Moraes-Filho *et al.*, 2002).

Para investigação da DRGE, geralmente, utiliza-se a endoscopia digestiva alta (EDA) que, quando demonstra a presença de esofagite erosiva, corrobora com o diagnóstico, e a pHmetria esofágica prolongada, que é o padrão ouro e demonstra a presença de refluxo ácido. Além destes, a impedanciometria tem possibilitado a classificação do refluxo em ácido, levemente ácido ou não ácido (Vaezi, 2004).

Seu tratamento consiste sobretudo no uso de inibidores de bomba de prótons em esquema de escalonamento de dose e, em alguns casos, cirurgia esofágica antirrefluxo (Moraes-Filho *et al.*, 2002).

1.2 DRGE refratária

Desde a introdução do omeprazol, em 1988, as vendas dos inibidores de bomba de prótons (IBP) vêm aumentando muito. Assim, um aumento alarmante no uso dos IBP tem sido observado, sobretudo nos EUA, Europa e Austrália, para indicações de natureza benigna, em especial, para DRGE. Muitas vezes os sintomas são medicados pelo próprio paciente, sem procurar auxílio médico. Nos Estados Unidos da América, as vendas dos IBP (mais que 10 bilhões de dólares) só são menores que as vendas das estatinas (Raughunath *et al.*, 2005).

Após dose única diária de IBP por 4 semanas, 59% dos pacientes com DRGE persistem com sintomas (Cheung, Wong, 2006). Posteriormente, a dose de IBP pode ser escalonada, como sugerido por vários autores, podendo chegar a 80mg (Fass *et al.*, 2005). Após o escalonamento, observa-se a persistência dos sintomas de DRGE em 7% a 18% dos pacientes (Ritcher, 2007; Vaezi, 2004).

Fatores de refratariedade incluem resposta pobre ao medicamento, gastroparesias, hérnia hiatal importante e persistência de escapes noturnos (Vaezi, 2004). Recentemente, diversos artigos também citam a Esofagite Eosinofílica (EE) como diagnóstico diferencial nos casos de DRGE refratária (Ritcher, 2007; Sgouros, Mantides, 2006). A EE vem apresentando aumento de sua incidência em adultos, em parte pelo melhor conhecimento da

doença e, em parte, pelo correto diagnóstico entre pacientes previamente diagnosticados como tendo DRGE (Potter *et al.*, 2004).

1.3 DRGE refratária e presença de eosinófilos no esôfago

A EE é caracterizada pela infiltração de eosinófilos no esôfago, seus sintomas são semelhantes aos da DRGE, mas estes pacientes, geralmente, apresentam disfagia como principal sintoma. O número de eosinófilos detectados na biópsia do esôfago é significativamente maior na EE que na DRGE. Um número acima de 15 eosinófilos por campo (epc), ou acima de 20 epc segundo Rothemberg (2004), é o critério patológico que define EE (Spergel *et al.*, 2005).

Verificou-se que o número de eosinófilos por campo (epc) menor que 7 indica um valor preditivo de 85% no sucesso com o tratamento convencional para DRGE. Neste estudo, a resposta ao tratamento da DRGE foi classificada em três categorias, e houve diferença significativa entre os grupos que melhoraram ($1,1 \pm 0,3$ epc) e aqueles que falharam ($24,5 \pm 6,1$ epc) ou recorreram ($6,4 \pm 2,4$ epc) (Ruchelli *et al.*, 1999).

Na DRGE clássica, o número de eosinófilos no esôfago, geralmente, é baixo (0-7 epc) e nos pacientes com EE é alto (> 24 epc) (Rothemberg *et al.*, 2001).

Rothemberg *et al.* (2001) sugerem que os pacientes com DRGE que apresentam um número intermediário de eosinófilos (7-24 epc) poderiam beneficiar-se do controle de exposição ao alérgeno e de terapêuticas direcionadas para o quadro alérgico.

Estudos de pacientes com EE mostram que a dieta de restrição por 6 semanas aos alimentos aos quais os pacientes estão sensibilizados resulta em melhora clínica e diminuição do número ou desaparecimento dos eosinófilos do esôfago. Além disso, a reintrodução do alimento levou à recorrência do aumento de eosinófilos (Spergel *et al.*, 2002; Spergel, Brown-Whitehorn, 2005).

1.4 DRGE refratária e alergia alimentar

Vários trabalhos relatam a relação de DRGE refratária com alergia alimentar na infância, sobretudo com alergia ao leite de vaca (Cavataio *et al.*, 1996; Iacono *et al.*, 1996; Semeniuk, Kaczmarek, 2008).

Vem sendo sugerida que a DRGE refratária pode estar relacionada à alergia alimentar por meio de dois mecanismos:

O primeiro seria por intermédio do dano epitelial causado pela DRGE. O epitélio esofágico normal é altamente impermeável a grandes moléculas como peptídeos, que podem funcionar como alérgenos se penetrarem por

meio do epitélio. O dano ácido-péptico às junções intercelulares das células epiteliais resulta em aumento da permeabilidade e dilatação do espaço intercelular (Tobey *et al.*, 1996). Em uma série de experimentos usando epitélio esofágico de coelhos, Tobey *et al.* (2004) encontraram que o esôfago normal foi virtualmente impermeável a peptídeos com peso molecular de 4 kDa. Em contraste, a mucosa esofágica exposta a ácidos e pepsinas torna-se permeável a peptídeos de até 20 kDa. Então, a DRGE induzindo dano epitelial pode expor o epitélio escamoso do esôfago a antígenos que, normalmente, não penetrariam pela mucosa.

Outra possibilidade pelo qual a DRGE refratária estaria associada à alergia alimentar seria pela alteração do pH gástrico pelos IBP. O pH gástrico baixo é um pré-requisito para ativação da pepsina. Ótimas condições de acidez para a atividade enzimática da pepsina variam de pH 1,8 a 3,2. Após o trânsito gástrico, peptídeos remanescentes são expostos a outras enzimas no pH alcalino do intestino, como as proteases pancreáticas e tripsina, levando a quebra de peptídeos em peptídeos muito pequenos, compostos por não mais que três aminoácidos. Estes são absorvidos por transporte ativo facilmente por meio do epitélio. Peptídeos com menos de oito aminoácidos não reagem com estruturas envolvidas na apresentação ou no reconhecimento de antígenos, sendo assim ignorados em termos imunológicos (Untersmayr, Jansen-Jarolin, 2008).

Alérgenos alimentares, como todos os alérgenos, geralmente, são proteínas ou glicoproteínas com peso molecular entre 3 e 90 kDa,

possibilitando seu reconhecimento pelo sistema imune. Assim, acredita-se que só proteínas que são resistentes à digestão gástrica podem levar a sensibilização. Isto sugere que alérgenos alimentares podem ser divididos em proteínas alimentares sensibilizantes (alérgenos verdadeiros, completos) e não sensibilizantes (alérgenos incompletos) (Untersmayr, Jansen-Jarolim, 2006).

Ao usar o teste de digestão *in vitro* como critério, foi possível classificar vários alérgenos alimentares. Neste teste, proteínas alimentares são incubadas com pepsina em pH baixo e avaliadas em diferentes intervalos de tempo. Considerando que a ativação da pepsina é dependente do pH, parvalbumina permaneceu estável por mais de 2 horas de digestão quando o pH foi elevado para 5.0. Surpreendentemente, só uma pequena elevação do pH para 2.75 no caso do bacalhau e para 3.0 para o leite induziu completa inibição da digestão proteica (Untersmayr, Jansen-Jarolim, 2006).

Untersmayr *et al.* (2003) relataram um caso de um adulto não atópico com alergia alimentar seletiva para a proteína do caviar. Chamou a atenção o fato de que a primeira vez que este paciente ingeriu caviar coincidiu com o uso de um antiácido para o tratamento de uma úlcera gástrica. Na segunda vez que ingeriu caviar, o paciente apresentou uma anafilaxia grave. Este caso clínico motivou o mesmo autor a estudar a influência dos antiácidos na alergenicidade de proteínas alimentares, utilizando camundongos Balb/c. As proteínas recombinantes do caviar e parvalbumina, carp e rCyp c 1, foram

avaliadas em meio intragástrico com ou sem antiácidos. Tanto as proteínas do caviar como a parvalbumina foram rapidamente degradadas na digestão in vitro com pH de 2.0, mas não com pH de 5.0, imitando o efeito do antiácido. Os grupos com caviar em combinação com ranitidina intramuscular ou sulcrafato oral apresentaram níveis significantes de anticorpo IgE-específico para caviar, reatividade de células T e elevado número de eosinófilos e mastócitos gastrointestinais. O grupo que recebeu parvalbumina em combinação com ranitidina ou omeprazol também induziu anticorpos IgE alérgeno-específicos. Nestes grupos, a alergia alimentar foi demonstrada por testes cutâneos de reatividade imediata e provocação oral duplo-cego controlada por placebo. Em contraste, o grupo que recebeu caviar sem ranitidina ou sulcrafato apresentou tolerância (Untersmayr *et al.*, 2003). Nestes experimentos, foi concluído que antiácidos participam da fisiopatologia da alergia alimentar. Eles aumentam o pH gástrico, atrapalhando a digestão péptica e, assim, preservam a estrutura da proteína alimentar e seus epítomos. Então, agora se especula que a conformação da proteína alimentar é um pré-requisito para a indução de IgE. Possivelmente, o mecanismo envolva as células intestinais T- $\gamma\delta$ que reconhecem epítomos conformacionais e vem sendo provado que dão suporte direto para a produção de IgE por secreção de IL-4 (Untersmayr *et al.*, 2003).

1.5 Atopia e alergia alimentar

O termo “atopia” (do grego atopos, significado “fora de lugar”) é usado para descrever doenças IgE-mediadas. Pessoas com atopia possuem uma predisposição hereditária para produzir anticorpos da classe IgE contra antígenos ambientais comuns, os aeroalérgenos, e apresentar uma ou mais doenças atópicas (i.e., rinite alérgica, asma ou dermatite atópica) (Kay, 2001).

A alergia alimentar pode ser uma doença IgE-mediada, por células ou ambas (células e por IgE). A prevalência de alergia alimentar em adultos dobrou nos últimos anos, sendo atualmente de aproximadamente 4% (Chehade, 2007). As frutas e vegetais são alimentos que vêm sendo responsabilizados por esse aumento. Muitos alimentos que antigamente eram pouco consumidos passaram a ser ingeridos com maior frequência, por seus benefícios nutricionais e por serem encontrados com maior facilidade (Zuidmeer *et al.*, 2008).

O trato gastrointestinal pode ser considerado um dos maiores órgãos imunológicos do corpo, pois possui a maior área de superfície exposta a agentes externos e é confrontado com grande número de antígenos na forma de proteínas da dieta, organismos comensais e patógenos (Sampson, 2005). A liberação de IgA secretora é a resposta inicial que ocorre nas superfícies mucosas. A seguir, verifica-se a produção de anticorpos séricos

e a resposta imune mediada por células que protege contra antígenos em exposições subsequentes.

Proteínas que não são digeridas ou processadas por meio do lúmen terão contato com as células epiteliais do intestino e do sistema imune associado à mucosa de várias maneiras:

- No intestino, as células dendríticas podem capturar antígenos por extensão de prolongamentos por meio do epitélio até o lúmen. A exposição a um estímulo inflamatório, por exemplo toxinas da cólera, leva a produção de citocinas pró-inflamatórias IL1 e IL6, que fazem com que as células dendríticas tenham uma resposta imunológica mais potente. Este é um dos mecanismos que relacionam o aparecimento de alergia alimentar associado a doenças inflamatórias intestinais;
- Nas placas de Peyer, existem células epiteliais especializadas chamadas Células M, estas podem levar antígenos particulados até as células dendríticas subepiteliais;
- Antígenos solúveis atravessam o epitélio através das vias transcelulares ou paracelulares para encontrar Linfócitos T ou macrófagos. As junções entre as células intestinais, geralmente, impedem a passagem de pequenos peptídeos e aminoácidos. Modelos animais mostram que alterações nessas junções predisõem à alergia gastrointestinal (Burks *et al.*, 2008).

Diversos fatores estão envolvidos na tolerância oral a antígenos alimentares; alguns são relacionados á dose e natureza do antígeno e outros são inerentes ao indivíduo, incluindo a idade, genética e flora intestinal (Chehade, Mayer, 2005).

Fazem parte do diagnóstico de alergia alimentar: os testes alérgicos para alimentos, uma história clínica consistente, melhora de sintomas na vigência de dieta restritiva e a prova de provocação oral, que é o padrão ouro na investigação (Sampson, 1999).

A alergia gastrointestinal crônica corresponde a 3,2% de todas as doenças intestinais, nem sempre é causada por mecanismos IgE mediados, podendo a anamnese não revelar história familiar ou pessoal de atopia (Walker-Smith, 2005).

O teste cutâneo de leitura imediata (TCLI) e a determinação da IgE específica para alimentos são testes padronizados têm contribuído para o diagnóstico das reações causadas por alimentos IgE mediados, incluindo urticária e anafilaxia. Por outro lado, para o diagnóstico de pacientes com reações sem a participação de IgE (por células) ou ambas (células e por IgE), vários estudos vêm mostrando que o teste cutâneo de contato (TCC) para alimentos é um método útil e seguro (Spergel, Brown-Whitehorn, 2005).

A combinação do TCLI com o TCC demonstrou que pode aumentar significativamente a acurácia no diagnóstico de alergia alimentar em crianças com sintomas digestivos ou com dermatite atópica (Strömberg, 2002; Majamaa *et al.*, 1999; Kekki *et al.*, 1997).

1.6 Justificativa

A Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE) é bastante prevalente, acometendo cerca de 12% da população brasileira (Moraes-Filho *et al.*, 2005). Destes, aproximadamente 60% são considerados refratários ao tratamento convencional (Cheung, Wong, 2006).

Esta falha na resposta adequada ao tratamento tem sido atribuída, entre outras causas, à esofagite eosinofílica (Ritcher, 2007; Sgouros, Mantides, 2006). Os sintomas de EE são semelhantes aos de DRGE, porém estes pacientes apresentam histologia de esôfago com mais de 15 a 20 eosinófilos por campo (epc) e prevalência alta de sensibilização a alérgenos alimentares (Noel *et al.*, 2004).

Desta forma, sabendo que:

- Pode existir um grupo intermediário entre pacientes com DRGE e EE, sugerido por Rothemberg *et al.* (2001), com 7 a 24 epc no esôfago que poderiam se beneficiar do controle de exposição ao alérgeno alimentar.
- Os antiácidos aumentam o pH gástrico, atrapalhando a digestão péptica e, assim, preservam a estrutura da proteína alimentar e seus epítomos (Untersmayr, Jansen-Jarolim, 2008).
- A DRGE leva a um aumento da permeabilidade entre as junções celulares, que pode predispor a uma maior absorção de antígenos (Tobey, 2004).

Surgiram, então, alguns questionamentos:

- Os pacientes com DRGE, sem diagnóstico de EE, também apresentam uma prevalência alta de sensibilização a alimentos?
- Esta sensibilização a alimentos é clinicamente significativa?

Com base nestas questões, ainda sem resposta na literatura, surgiu o interesse deste projeto de pesquisa.

2 OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

- Estimar a prevalência de sensibilização a alérgenos alimentares em pacientes com DRGE refratária ao tratamento com inibidor de bomba de prótons (IBP)

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estabelecer o perfil de sensibilização a aeroalérgenos nos pacientes com DRGE refratária ao tratamento convencional;
- Identificar a história pessoal e familiar de atopia nos pacientes com DRGE refratária ao tratamento convencional;
- Estabelecer o perfil de sensibilização a alérgenos alimentares nos pacientes com DRGE refratária ao tratamento convencional e sua relação à presença de atopia;
- Avaliar se a dieta de restrição aos alimentos aos quais o paciente está sensibilizado promove melhora dos sintomas da DRGE.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Estudo Transversal, no qual foram avaliados, no período de abril de 2006 a dezembro de 2007, pacientes com diagnóstico clínico de DRGE refratário.

A DRGE foi considerada refratária ao tratamento quando os sintomas pirose e/ou regurgitação persistiram com frequência maior que duas vezes por semana com pelo menos 40 mg de IBP, por pelo menos 6 semanas consecutivas, independente de investigação prévia (Fass *et al.*, 2005; Sgouros, Mantides, 2006).

O critério de inclusão dos pacientes foi clínico, estes só foram incluídos se persistissem com sintomas de pirose e/ou regurgitação por, pelo menos, duas vezes por semana, em qualquer intensidade. Os pacientes já vinham em uso de IBP por longos períodos e, de uma maneira geral, não apresentavam investigação prévia com pHmetria e muitos nem endoscopia digestiva alta, não sendo possível, portanto, afastar a pirose funcional.

Os pacientes só com sintomas atípicos não foram incluídos, a fim de evitar *viés de seleção*. A valorização de sintomas atípicos sem comprovação da presença de refluxo gastroesofágico, causada por esofagite erosiva (EDA) ou pela pHmetria de esôfago, poderia levar a erro diagnóstico.

Os pacientes receberam o omeprazol do hospital. Antes de incluir o paciente, este passava em consulta com o médico gastroenterologista que

orientava a forma correta de tomar a medicação, respeitando-se o intervalo com a refeição e, na mesma ocasião, esclarecia a necessidade da adesão adequada ao tratamento. Foram também orientados quanto às medidas posturais e dietéticas, como evitar alimentos gordurosos, frutas cítricas, cafeína e bebidas gaseificadas, entre outros, que poderiam agravar os sintomas de DRGE. Só os pacientes que persistissem sintomáticos, após a correta forma de administração do IBP, medidas posturais e dietéticas, eram encaminhados ao Serviço de Imunologia Clínica e Alergia para avaliação quanto aos critérios de inclusão e exclusão.

Uma vez assinado o Consentimento Informado, aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), os pacientes respondiam a entrevista clínica e realizavam exames complementares.

3.1 Seleção dos pacientes

- Todos os pacientes refratários ao tratamento da DRGE acompanhados no ambulatório de Gastroenterologia do HC-FMUSP, no período de abril de 2006 a dezembro de 2007, foram convidados a participar do estudo. O termo de Consentimento Informado foi assinado por todos os 65 pacientes que participaram do estudo.

- Os pacientes que utilizaram até 40mg/dia de omeprazol por 6 semanas e ainda assim permaneceram sintomáticos foram considerados refratários ao tratamento.

3.1.1 Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão:

- Pacientes de ambos os sexos com idade acima de 18 anos;
- Pacientes com diagnóstico de DRGE de acordo com a definição adotada no II Congresso Brasileiro da Doença do Refluxo Gastroesofágico (Moraes-Filho *et al.*, 2002); e
- Pacientes em tratamento para DRGE com inibidor de bomba de prótons.

Critérios de exclusão:

- Em uso de xantinas (medicamentos);
- Pacientes que utilizavam anti-histamínicos e não puderam interromper o uso para realização dos testes cutâneos;
- Gravidez;
- Doença psiquiátrica;

- Doenças autoimunes ou imunodeficiências;
- Neoplasias;
- Pacientes em uso de corticosteroides por via oral em dose superior a 20mg/dia por mais de 5 dias ou injetável nos últimos 30 dias em qualquer dosagem.

3.1.2 Critério diagnóstico de sensibilização a alimentos

- Teste cutâneo de leitura imediata (TCLI) ou teste cutâneo de contato (TCC) positivo para um ou mais alimentos.

3.2 Coleta de dados

Os pacientes foram avaliados por intermédio de:

- Anamnese;
- Eosinófilos no sangue periférico;
- IgE sérica total;
- Parasitológico de Fezes (3 amostras);
- EDA com biópsia de esôfago;
- pHmetria de 24 horas em uso de inibidor de bomba de prótons;
- Determinação sérica de IgE específica para aeroalérgenos;
- Testes cutâneos de leitura imediata (TCLI) e teste cutâneo de contato (TCC) com 24 alimentos;
- Dieta de restrição do(s) alimento(s) identificado(s) por 6 semanas e reavaliação por questionário de avaliação de sintomas da DRGE (Fornari, 2004).

3.2.1 Anamnese

A anamnese de todos os pacientes foi realizada pela médica responsável pelo estudo seguindo o roteiro do prontuário eletrônico do Serviço de Imunologia Clínica e Alergia do HC-FMUSP (Pront-med), com foco nos antecedentes pessoais ou familiares de atopia, tempo de uso e dose do inibidor de bomba de prótons. Além disso, aos pacientes asmáticos, questionou-se sobre a utilização de corticosteroides inalatórios.

A presença de rinite, asma ou dermatite atópica foi considerado como antecedente pessoal de atopia. Quanto aos antecedentes familiares de atopia, foi considerada a presença de rinite, asma ou dermatite atópica em pais ou avôs.

3.2.2 Eosinófilos no sangue periférico, IgE total e parasitológico seriado de fezes

Os exames foram realizados pelo laboratório do Instituto Central do Hospital das Clínicas. Segundo os valores de referência do laboratório, foram considerados em níveis alterados quando se encontravam nos seguintes valores:

- IgE sérica total acima de 100UI/ml;
- Eosinófilos acima de 500 células/mm³ e/ou 4%;

- Presença de parasita patogênico em, pelo menos, uma amostra de fezes de três amostras seriadas, em dias consecutivos, em que foram utilizados para análise os métodos de Kato-Katz e Hoffmann.

3.2.3 Endoscopia digestiva alta e biópsia de esôfago

A endoscopia digestiva alta e a biópsia de esôfago foram realizadas por um único médico do Serviço de Gastroenterologia do HC-FMUSP.

Os exames de endoscopia foram realizados com videoendoscópio Olympus, modelo GIF-100, após anestesia tópica oral com lidocaína *spray* sem vasoconstritor e sedação endovenosa com 50 mg de meperidina e 5mg de midazolan. Seguindo-se a padronização do serviço de endoscopia do Hospital das Clínicas de São Paulo (Navarro-Rodriguez *et al.*, 1997), os seguintes aspectos foram observados ao exame endoscópico:

ESÔFAGO. Avaliou-se a distensibilidade e pesquisou-se a presença de alguma lesão esofágica que caracterizasse a DRGE, tais como presença de erosão, bem como outras possíveis lesões em corpo esofágico que sugerissem outros diagnósticos diferenciais, em especial a esofagite eosinofílica.

A presença de hérnia de hiato foi considerada quando a transição esôfago-gástrica localizava-se a 2 ou mais centímetros acima da área correspondente ao pinçamento diafragmático.

Ao término do exame, procedia-se a biópsia, sendo retirado um fragmento do antro e um do corpo gástrico, quatro fragmentos no corpo esofágico sendo dois a 5 cm e dois a 10 cm da transição esôfago gástrica, completando ao todo seis biópsias. Lesões outras que, por ventura, fossem observadas, também eram biopsiadas.

Nas biópsias esofágicas, considerou-se a contagem de eosinófilos intraepiteliais maior ou igual a 20 eosinófilos por campo de grande aumento (400x) para o diagnóstico da esofagite eosinofílica (Steiner *et al.*, 2004). O resultado da biópsia gástrica deveria ser negativo para afastar-se gastroenterite eosinofílica. Os laudos das biópsias de esôfago foram realizados por apenas um patologista do Serviço de Patologia do HC-FMUSP.

3.2.4 pHmetria esofágica de 24h

Os pacientes que realizaram este procedimento estavam utilizando IBP e o tratamento não foi interrompido para a realização do exame.

Foi realizada por apenas um médico do Serviço de Gastroenterologia do HC-FMUSP, da seguinte maneira:

Após a localização do EIE e ESE por manometria e calculada a altura de fixação do cateter, ainda com jejum de pelo menos 6 horas, introduzia-se, por via nasal, uma sonda com eletrodo de antimônio de 2,1mm de calibre. Neste momento, fixava-se o eletrodo externo à pele e conectava-se o cateter

ao aparelho. Pela monitorização do pH, introduzia-se o cateter até o estômago (canal distal). Em seguida, a sonda era tracionada até a altura previamente definida e fixada no rosto com micropore, sendo o canal distal colocado a 5 cm acima do limite superior do esfíncter inferior do esôfago, e o canal proximal colocado no esfíncter superior do esôfago (Cheung, Wong, 2006). Para isso eram usadas sondas de 2 canais (Sifrim *et al.*, 2007), com distância entre si de 15 ou 18 cm, de acordo com as distâncias determinadas pela manometria.

O paciente recebia explicação sobre o diário de sintomas, refeição e decúbito, e era orientado a manter os hábitos de alimentação e os horários de repouso.

A sonda de pHmetria era retirada após 24 horas, e o aparelho conectado a um computador para transcodificação, leitura visual e interpretação do exame, com o auxílio do programa Esophogram (Synectics Medical, Suécia) ou sistema ALACER, Brasil.

A análise do estudo pHmétrico permitiu obter as seguintes informações no canal distal:

1. Número de episódios de refluxo com duração maior que 5 minutos;
2. Duração, em minutos, do episódio mais longo de refluxo;
3. Tempo total, em minutos, de pH menor que 4;
4. Número total de episódios de refluxo;

5. Porcentagem do tempo em que houve refluxo em relação ao tempo no qual o paciente esteve em posição ortostática (porcentagem do tempo de refluxo em posição ortostática);
6. Porcentagem do tempo em que houve refluxo em relação ao tempo no qual o paciente esteve deitado (porcentagem do tempo de refluxo em posição supina);
7. Porcentagem do tempo em que houve refluxo em relação ao tempo total de monitorização (porcentagem do tempo total de refluxo);
8. Pontuação segundo padronização de Johnson e DeMeester (1986), calculada com base nos parâmetros acima;
9. Número de episódios de refluxo ácido no canal proximal posicionado no esfíncter superior do esôfago.

Foi considerado refluxo ácido patológico no canal distal, quando este ocorria em mais de 3,4 % do tempo total do estudo; 3,5 % do tempo deitado e 8,4% do período em pé, com DeMeester >14,7 (Navarro-Rodriguez *et al.*, 1997).

No canal proximal (posicionado no ESE) foi considerada patológica a ocorrência de mais de 1 episódio de queda de pH<4, com duração de exposição ácida maior que 1 min (Merati *et al.*, 2005). Para uma melhor avaliação, foram descartados os episódios proximais que não se acompanhavam previamente de queda de pH no canal distal ou que

sugerissem ser secundários à deglutição (a queda proximal antecipava-se ao do canal distal) ou, ainda, associado a algum possível artefato.

3.2.5 Determinação sérica de IgE específica para aeroalérgenos

As dosagens séricas de IgE específicas para aeroalérgenos foram realizadas pelo Laboratório de Imunologia Clínica e Alergia LIM-60 da Faculdade de Medicina da USP por imunofluoroensaio, utilizando o sistema ImmunoCAP 100[®] (Phadia, Brasil). Trata-se de um teste “in vitro” automatizado, capaz de medir a concentração de IgE circulante no soro humano específica para um determinado alérgeno. O princípio da técnica baseia-se no acoplamento covalente do alérgeno de interesse a uma superfície fixa de esponja de celulose que reage com a IgE específica da amostra do soro. Após lavagem, adicionam-se anticorpos anti-IgE marcados enzimaticamente para a formação de complexos com a IgE que permaneceu aderida à superfície fixa. Após nova lavagem, procede-se à incubação do complexo com o substrato. A reação é então interrompida e mede-se a fluorescência do eluato. Quanto mais alto o valor da resposta, maior será a presença de IgE específica na amostra. Para avaliar os resultados do ensaio, a resposta da amostra é convertida em concentrações (KU/L), pela utilização de uma curva de calibração. Os resultados são quantitativos em KU/L, e são agrupados em intervalos de níveis de IgE correspondentes às classes, conforme mostram os dados da Tabela 1. Níveis acima de 0,35 KU/L são considerados positivos (classe 1). Adaptado de Phadia (2006).

Tabela 1 – Classificação dos resultados da dosagem sérica de IgE específica por ImmunoCAP 100®

Faixa kU/L	Classe IgE específica	Nível IgE específica
> 100	6	Muito elevado
50- 100	5	Muito elevado
17,5- 50	4	Muito elevado
3,5- 17,5	3	Elevado
0,7- 3,5	2	Moderado
0,35- 0,7	1	Baixo
< 0,35	0	Ausente ou indetectável

Foram avaliados os seguintes aeroalérgenos:

- *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, pó doméstico, barata (Hx2);
- *Blomia tropicalis* (rD201);
- Epitélio de gato, epitélio de cão, epitélio de cavalo, epitélio de vaca (Ex1);
- *Penicilium*, *cladosporium*, *aspergillus*, *alternaria* (Mx1).

3.2.6 Teste cutâneo de leitura imediata (TCLI)

Estes alimentos foram escolhidos com base em um estudo semelhante ao nosso que avaliou a sensibilização por meio de TCLI e TCC em pacientes com EE.

Os testes cutâneos de leitura imediata (TCLI) foram realizados pela pesquisadora, utilizando extratos comerciais de alimentos (IPI-ASAC Brasil, São Paulo, Brasil). Os extratos disponibilizados pelo laboratório foram avaliados. Assim, a bateria de extratos alergênicos testados individualmente foi composta dos seguintes alimentos: leite, trigo, soja, aveia, ovo, amendoim, camarão, peixe, frango, carne bovina, carne suína, ervilha, feijão, cenoura, milho, batata, arroz, abóbora, laranja, maçã e cevada.

A técnica *prick to prick* foi incluída no estudo por ser mais sensível do que o TCLI para frutas e, para possibilitar a inclusão de frutas das quais os extratos comerciais não foram disponibilizados pelo laboratório. Os pacientes foram testados por meio do *prick to prick* com manga, mamão e banana, totalizando 24 alimentos que foram testados pelo TCLI em todos os pacientes.

Além destes alimentos, foram acrescentados frutas e vegetais identificados na história como suspeitos de causarem reação para cada paciente. A técnica *prick to prick* é idêntica à técnica dos outros TCLI(s), porém, ao contrário dos extratos comerciais, são utilizados frutas e vegetais frescos.

O TCLI foi realizado por intermédio da seguinte técnica:

- O teste foi realizado em duplicata;

- A região do teste (superfície volar do antebraço) foi limpa suavemente com algodão embebido em álcool, sem nenhum traumatismo, a fim de evitar irritação da pele;
- Colocou-se uma gota de cada alérgeno a ser testado, com uma distância de 3 cm entre cada gota de extrato; e
- A pele foi superficialmente perfurada, pressionando-se uma lanceta descartável através de cada gota de extrato, em um ângulo de 90 graus sobre a superfície da pele, durante 5 segundos, evitando-se sangramento.

Os controles positivos (histamina) e negativos (solução salina) foram aplicados em todos os testes. A leitura foi feita após 15 minutos da aplicação do extrato ou alérgeno purificado e as reações foram consideradas positivas quando houve formação de uma pápula com diâmetro médio ≥ 3 mm, após desconto do controle negativo, quando este ocorria (Motta *et al.*, 2005).

3.2.7 Teste cutâneo de contato (TCC)

Os testes cutâneos de contato (TCC) foram realizados pela pesquisadora da seguinte maneira: o alimento fresco foi cozido no laboratório de nutrição e dietética da USP e, então, liofilizado no laboratório de Imunologia do Instituto do Coração (Incor, São Paulo). A liofilização é um processo que desidrata os alimentos sublimando a água contida neles, isto é, a água passa direto do estado sólido para o gasoso. Como as estruturas

moleculares não se rompem com esse procedimento, o alimento não perde suas propriedades originais.

Após a preparação do material, o teste foi realizado no ambulatório de Alergia Alimentar do HC-FMUSP. No primeiro dia do teste (d1), 200mg de cada alimento liofilizado foi misturado com 0,2ml de solução salina isotônica. As misturas foram colocadas em câmaras de plástico de 12mm (IPI-ASAC Brasil, São Paulo, Brasil) e aderidas ao dorso do paciente de acordo com métodos previamente descritos (Spergel, Brown-Whitehorn, 2005). O teste de contato com alimentos foi removido em 48 horas, quando foi realizada a primeira leitura. A segunda leitura foi feita em 72 horas. O resultado final foi obtido na segunda leitura. Os resultados positivos apenas na primeira leitura não foram considerados. As reações foram classificadas da seguinte maneira: (+): discreto eritema com algumas pápulas isoladas; (++): eritema e pápulas; (+++): intenso eritema, pápulas e vesículas (Spergel, Brown-Whitehorn, 2005).

Foram testados por intermédio do TCC 24 alimentos:

- Leite, trigo, soja, aveia, ovo, amendoim, camarão, peixe, frango, carne bovina, carne suína, ervilha, feijão, cenoura, milho, batata, arroz, abóbora, banana, laranja, manga, mamão, maçã e mandioca.

3.2.8 Dieta de restrição

Os pacientes com testes cutâneos de leitura imediata ou teste de contato positivos foram submetidos a uma dieta de restrição aos alimentos aos quais eram sensibilizados por 6 semanas. Esta dieta foi individualizada, ou seja, cada paciente fez restrição apenas dos alimentos aos quais apresentou teste positivo. A dieta foi orientada pela pesquisadora, com o auxílio da nutricionista do ambulatório de Alergia Alimentar do HC-FMUSP.

Os pacientes responderam a um questionário de avaliação dos sintomas de DRGE validado para o português – (Anexo 1), antes e após a dieta de restrição por 6 semanas. No questionário, os sintomas foram avaliados por pontuação, sendo zero a melhor nota e 50 a pior nota com relação aos sintomas de DRGE (Fornari, 2004).

3.3 Análise estatística

A análise descritiva dos testes cutâneos foi realizada e calculados a prevalência e respectivo intervalo de confiança da sensibilização aos alimentos. Após, foram comparados os pacientes sensibilizados com os não sensibilizados a alimentos por meio de análises bivariadas utilizando o teste exato de Fisher. A comparação da distribuição dos escores pré e após dieta com relação a cada sintoma foi realizada utilizando o teste de Wilcoxon. Os níveis de significância estatística foram ajustados em 5% ($p < 0,05$). Todas as análises estatísticas foram realizadas com o programa SPSS 13.0.

4 RESULTADOS

4.1 Casuística

Inicialmente todos os pacientes com DRGE refratário ao tratamento foram selecionados e acompanhados no ambulatório de Doenças do Esôfago do Serviço de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas, no período de abril de 2006 a dezembro de 2007. O número correspondia a 82 pacientes, após a avaliação verificou-se que só seis pacientes apresentavam somente sintomas atípicos e quatro pacientes não estavam tomando a medicação corretamente e, após orientação, evoluíram assintomáticos. Assim, um total de 72 pacientes preenchem todos os critérios de inclusão e exclusão. Destes 72 pacientes, excluíram-se três que se recusaram a participar do estudo e quatro pacientes que não responderam às convocações (não localizados). Por fim, foram incluídos 65 pacientes (Figura 1).

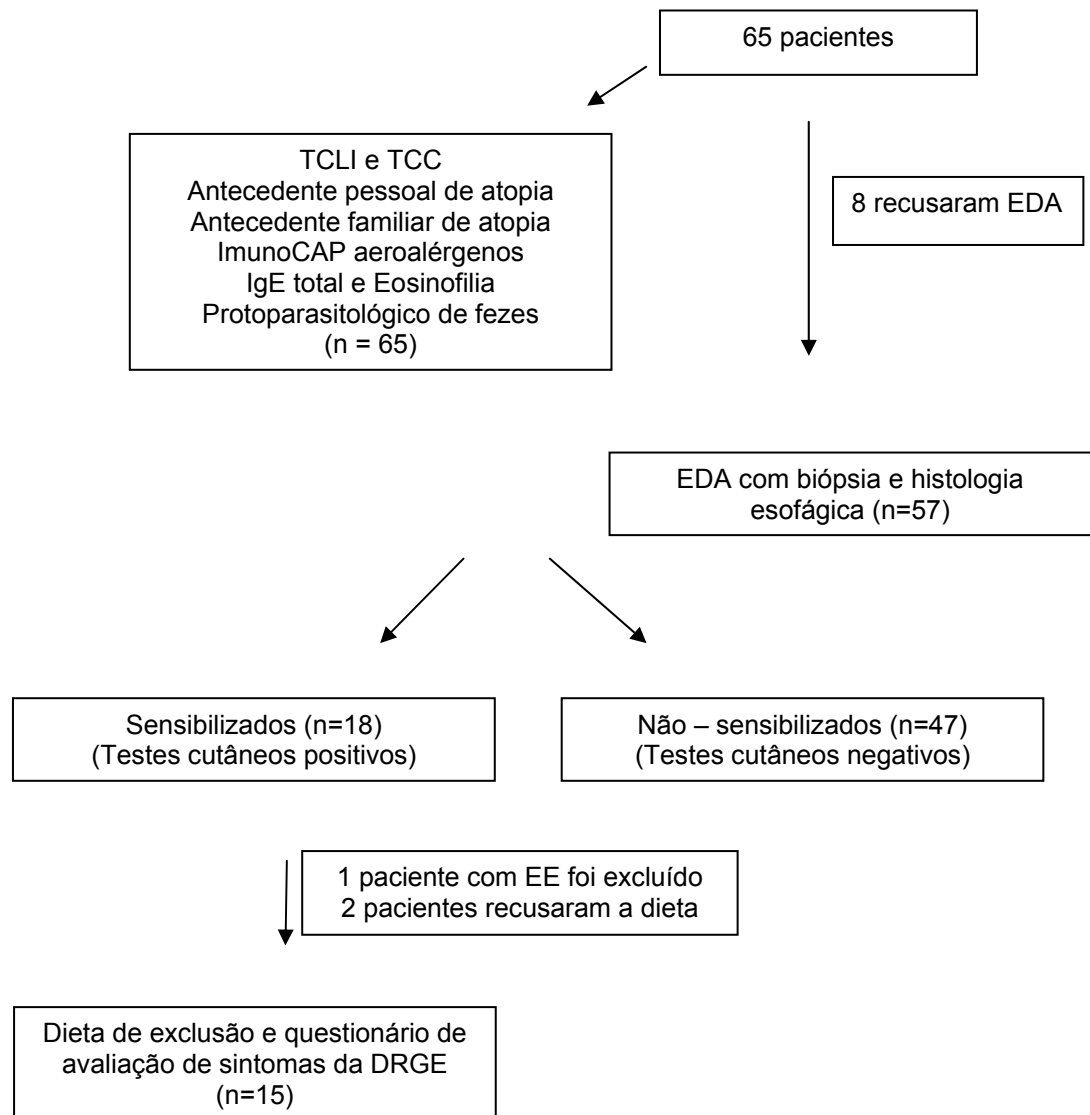


Figura 1 – Distribuição dos pacientes estudados com relação aos procedimentos e intervenções realizadas

4.2 Dados demográficos e características da amostra (gênero, idade, dose e tempo de uso de IBP)

4.2.1 Gênero e idade

Entre mulheres e homens, observou-se a relação 3,3:1, com maior proporção de indivíduos com mais de 40 anos, com média de idade de 47 anos (Tabela 2). Optou-se por separar os pacientes nestes dois grupos etários, para comparar os pacientes com DRGE refratária e os com EE, pois sabemos que os pacientes adultos com esofagite eosinofílica, geralmente, apresentam entre 20 e 40 anos de idade (Potter *et al.*, 2004).

Tabela 2 – Distribuição dos pacientes incluídos no estudo, de acordo com a faixa etária

Idade (anos)	n	Média	Dp	Mínimo	Máximo
≤ 40	17	34,82	4,290	24	40
> 40	48	51,56	6,728	41	67
TOTAL	65	47,18	9,634	24	67

Nota:

n = Número de pacientes

Dp = Desvio-padrão

4.2.2 Dose e tempo de uso do IBP

A maioria dos pacientes estava utilizando 80mg ao dia de IBP, apenas um manteve-se com 40 mg ao dia e cinco pacientes com dose acima de 100mg ao dia (Tabela 3).

Tabela 3 – Distribuição dos pacientes incluídos no estudo, de acordo com a dose diária utilizada do inibidor de bomba de prótons

Dose IBP (mg)	N	Média	Dp	Mínimo	Máximo
≥ 80	48	84,17	15,957	80	180
< 80	17	58,82	4,851	40	60
Total	65	77,54	17,856	40	180

Nota:

n = Número de pacientes

Dp = Desvio-padrão

Os dados da Tabela 4 demonstram que, apesar de considerarmos refratários os que utilizaram mais de 6 semanas de IBP, a maioria dos pacientes utilizava a medicação há mais de 6 meses. Do total de pacientes avaliados, 17 (26,1%) estavam utilizando a medicação continuamente há mais de 2 anos.

Tabela 4 – Distribuição dos pacientes incluídos no estudo, de acordo com o tempo de uso de inibidor de bomba de prótons

Tempo IBP (semanas)	n	Média	Dp	Mínimo	Máximo
≤ 24	24	14,67	6,397	6	24
> 24	41	142,34	113,247	32	576
Total	65	95,20	109,023	6	576

Nota:

n = Número de pacientes

Dp = Desvio-padrão

4.3 Sensibilização a alérgenos alimentares

A prevalência de sensibilização a alimentos por meio dos testes cutâneos (TCLI e TCC) entre os pacientes com DRGE refratária ao tratamento foi de 27,7% (18 pacientes). A prevalência de sensibilização apenas por intermédio de TCC foi de 12,3% (8 pacientes) e pelo TCLI foi de 15,3% (10 pacientes). Destes, nove pacientes foram detectados pelo TCLI com extratos alergênicos e um paciente pelo *prick to prick* com o alimento fresco. Nenhum paciente apresentou positividade nos dois testes cutâneos (TCLI e TCC).

4.3.1 Sensibilização a alérgenos alimentares pelo teste cutâneo de contato (TCC) com alimentos

Os alimentos mais frequentemente positivos no TCC foram: milho, batata, peixe e mandioca. Os dados da Tabela 5 mostram o resultado do teste de contato de cada paciente.

Tabela 5 – Frequência e nível de sensibilização dos alimentos detectados pelo teste cutâneo de contato em cada paciente

Paciente	Alimento
2	Soja (+) / Camarão (+)
7	Aveia (+) / Peixe (+) / Batata (+)
9	Milho (+)
40	Milho (+) / Mandioca (+)
23	Gema (+) / Peixe (+) / Carne (+) / Ervilha (+) / Milho (++) / Batata (++)
44	Abóbora (++) / Cenoura (+) / Mandioca (+)
32	Frango (++)
39	Cenoura (+)

4.3.2 Sensibilização a alérgenos alimentares pelo teste cutâneo de leitura imediata (TCLI)

Os alimentos mais frequentemente positivos nos TCLI foram: camarão e cevada. Os resultados do TCLI de cada paciente estão demonstrados nos dados da Tabela 6 com o tamanho da pápula de cada alimento em cada braço.

Tabela 6 – Frequência e nível de sensibilização dos alimentos detectados pelo teste cutâneo de leitura imediata em cada paciente

Paciente	Alimento	Pápula braço direito (diâmetro em mm)	Pápula braço esquerdo (diâmetro em mm)
34	Cevada	3X3	4X3
47	Camarão	3X3	3X3
50	Berinjela	3X3	3X3
62	Camarão	3X3	4X4
49	Camarão	3X3	4X3
48	Cevada	3X3	4X4
46	Camarão	3X3	3X3
31	Milho	4X4	4X4
30	Cevada	3X3	5X4
19	Leite	4X4	4X4
	Carne suína	4X4	3X3

Os dados da Tabela 7 mostram a prevalência total de sensibilização a alimentos e respectivo intervalo de confiança e a prevalência individual para cada teste e para os alimentos identificados com maior frequência.

Tabela 7 – Prevalência de sensibilização a alimentos nos pacientes com doença do refluxo gastroesofágico refratária ao tratamento

	n (n=65)	Prevalência (%)	Intervalo de confiança (%)
Teste cutâneo +	18	27,7	16,8 – 38,6
Teste cutâneo de leitura imediata (TCLI)	10	15,4	6,6 – 24,2
Camarão	4	6,2	0,3 – 12
Cevada	3	4,6	0,0 – 9,7
Leite	1	1,5	0,0 – 4,5
Milho	1	1,5	0,0 – 4,5
Teste cutâneo de contato (TCC)	8	12,3	4,3 – 20,3
Milho	3	4,6	0,0 – 9,7
Batata	2	3,1	0,0 – 7,3
Peixe	2	3,1	0,0 – 7,3
Mandioca	2	3,1	0,0 – 7,3
Soja	1	1,5	0,0 – 4,5

4.4 Atopia (sensibilização a aeroalérgenos, antecedente pessoal e familiar de atopia, níveis de IgE sérica total e eosinofilia)

4.4.1 Pesquisa de sensibilização a aeroalérgenos

A pesquisa de sensibilização a aeroalérgenos por meio do ImmunoCAP (PHADIA, Brasil) foi positiva em 20 pacientes (30,8%), os ácaros foram os principais aeroalérgenos observados. O perfil de sensibilização a aeroalérgenos está exposto nos dados da Tabela 8.

Tabela 8 – Perfil de sensibilização a aeroalérgenos nos pacientes com DRGE refratária

Aeroalérgeno	n	Prevalência (%)	Intervalo de Confiança (%)
Teste +	20	30,8	19,5 – 42,0
Hx2	14	21,5	11,5 – 31,5
D201	11	16,9	7,8 – 26,0
Ex1	5	7,7	1,2 – 14,2
Mx1	3	4,6	0,0 – 9,7

Nota:

n = Número de pacientes

Hx2 = *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, pó doméstico, barata

rD201 = *Blomia tropicalis*

Ex1 = Epitélio de gato, epitélio de cão, epitélio de cavalo, epitélio de vaca

Mx1 = *Penicillium*, *cladosporium*, *aspergillus*, *alternaria*

4.4.2 Antecedentes pessoais e familiares de atopia

Quando questionados sobre a história pessoal de atopia, 50 pacientes (76%) referiram na história antecedentes pessoais de atopia, sendo a rinite a principal manifestação (Tabela 9).

Tabela 9 – Distribuição dos antecedentes pessoais de atopia nos pacientes com doença do refluxo gastroesofágica refratária

Antecedente pessoal de atopia	Número de pacientes (%)
Rinite	48 (73,8%)
Asma	16 (24,6%)
Dermatite atópica (DA)	1 (1,5%)
Rinite, asma ou DA	50 (76,9%)
Total	65 (100%)

Dos 65 pacientes avaliados, 24 pacientes (36,9%) referiam história com antecedentes familiares de atopia, sendo o antecedente familiar materno o mais prevalente, como demonstrado nos dados da Tabela 10.

Tabela 10 – Distribuição dos antecedentes familiares de atopia nos pacientes com doença do refluxo gastroesofágica refratária

Antecedente familiar de atopia	Número de pacientes
Mãe	14 (58,3%)
Pai	5 (20,8%)
Mãe e pai	2 (8,3%)
Avôs	3 (12,5%)
Total	24 (100%)

Dos 50 pacientes com antecedentes pessoais de atopia, apenas 17 pacientes apresentaram confirmação de sensibilização aos aeroalérgenos através da pesquisa sérica de IgE específica.

4.4.3 Níveis de IgE total, eosinófilos no sangue periférico e comparação com resultado do protoparasitológico de fezes

A dosagem de IgE sérica total apresentavam-se acima dos níveis normais em 21 pacientes (32,3%). Os valores descritivos de IgE sérica total estão demonstrados nos dados da Tabela 11.

Tabela 11 – Valores descritivos do IgE total (UI/ml) nos pacientes com doença do refluxo gastroesofágica refratária

IgE total	n	Média	Dp	Mínimo	Máximo
Elevado (> 100 UI/ml)	21	478,67	815,760	112	3680
Normal (< ou = 100UI/ml)	44	36,16	24,718	5	94
Total	65	179,12	501,858	5	3680

Nota:

n = Número de pacientes

Dp = Desvio-padrão

O número de eosinófilos em sangue periférico encontrava-se elevado (número absoluto ou relativo) em 11 pacientes (16,9%) do total. Os dados da Tabela 12 mostram os valores descritivos dos eosinófilos em número absoluto.

Tabela 12 – Valores descritivos dos eosinófilos em número absoluto nos pacientes com DRGE refratária ao tratamento convencional

Eosinófilos	N	Média	Dp	Mínimo	Máximo
Elevado (> 500 células/mm ³)	11	454,55	294,495	200	1200
Normal (< ou = 500 células/mm ³)	54	135,19	82,776	0	400
Total	65	189,23	183,816	0	1200

Nota:

n = Número de pacientes

Dp = Desvio-padrão

Infestações por parasitas patogênicos estavam presentes em seis pacientes (9,2%), sendo cinco por *Entamoeba histolytica* e um paciente por *Giardia lamblia*. Os pacientes foram submetidos a tratamento adequado. Não foram identificados helmintos.

4.4.4 Comparação dos pacientes sensibilizados com os não sensibilizados a aeroalérgenos

Comparando os pacientes sensibilizados com os não sensibilizados a aeroalérgenos, verificamos uma diferença estatisticamente significativa apenas para a asma (Tabela 13).

Tabela 13 – Comparação dos pacientes sensibilizados com os não sensibilizados a aeroalérgenos

	Total (n=65)	Sensibilizados		p ⁽¹⁾
		SIM (n=20)	NÃO (n=45)	
Eosinófilos sangue aumentados	11 (16,9%)	4 (20%)	7 (15,5%)	0.725
IgE total elevado	21 (32,3%)	9 (45%)	12 (26,6%)	0.162
Eosinófilos e/ou IgE elevados	27 (41,5%)	10 (50%)	17 (37,7%)	0.419
História pessoal atopia	50 (76,9%)	17 (85%)	33 (73,3%)	0.359
Asma	16 (24,6%)	10 (50%)	6 (13,3%)	0.004
História familiar de atopia	24 (36,9%)	9 (45%)	15 (33,3%)	0.412
Sensibilização a alimentos	18 (27,7%)	10 (50%)	17 (37,7%)	0.419

Nota:

(1) Teste Exato de Fisher

4.5 Alterações endoscópicas e de pHmetria

4.5.1 Endoscopia digestiva alta (EDA)

A EDA com biópsia de esôfago foi realizada em 57 pacientes (87,7%), pois seis pacientes negaram-se a realizar este exame e dois pacientes não foram encontrados por mudança de endereço e telefone durante o estudo. Dos 57 pacientes, 49 (68,5%) apresentavam EDA normal.

Tabela 14 – Frequência de alterações endoscópicas sugestivas de doença do refluxo gastroesofágico

EDA	n	%
Esofagite erosiva	11	19,3
Hérnia Hiato	14	24,5
Esofagite erosiva e/ou hérnia de hiato	18	31,5

Nota:

n = Número de pacientes

4.5.2 pHmetria esofágica de 24h

Dos 65 pacientes com DRGE refratária, 51 pacientes realizaram a pHmetria esofágica de 24 horas. A pHmetria foi feita na vigência de IBP. Os resultados estão expostos nos dados da Tabela 15.

Tabela 15 – Frequência de positividade nos resultados das pHmetrias de dois canais entre os pacientes com persistência dos sintomas típicos na vigência de inibidor de bomba de prótons

pHmetria esofágica prolongada	n	%
Proximal	7	13,7
Distal	8	15,7
Total	15	29,4

Nota:

n = Número de pacientes

4.5.3 Comparação dos resultados de alterações endoscópicas e de pHmetria

Ao avaliar os 51 pacientes que realizaram pHmetria de 24 horas e EDA, observamos que 25 pacientes (49%) apresentavam esofagite erosiva, hérnia de hiato ou pHmetria anormal, corroborando para o diagnóstico de DRGE.

4.6 Eosinófilos na histologia esofágica

A média do número de eosinófilos na mucosa esofágica foi 0,79 com desvio-padrão de $\pm 4,275$.

Em nove pacientes (15,8%), foram encontrados eosinófilos na histologia esofágica (Tabela 16). Todos estes nove pacientes tinham antecedentes pessoais de atopia, sendo três asmáticos.

Tabela 16 – Frequência de eosinófilos na histologia esofágica dos pacientes com doença do refluxo gastroesofágico refratária

Número de eosinófilos	n	%
1 até 7 epc	8	14,05
7 até 24 epc	0	0
24 epc ou mais	1	1,75
Total	9	15,8

Nota:

n = Número de pacientes

epc = eosinófilos por campo

Em um paciente foram encontrados 2 epc na biópsia esofágica a 5 cm do Esfíncter Esofágico Inferior (EEI) e 5 epc a 10 cm do EEI. Este paciente não apresentava sensibilização a alimentos ou aeroalérgenos e, também não tinha eosinofilia ou nível elevado de IgE total. Em outro, foram encontrados 2 epc a 10 cm do EEI, este paciente apresentava história pessoal de rinite, eosinofilia periférica e TCLI positivo para camarão.

Em um paciente, foi confirmado o diagnóstico de esofagite eosinofílica, com 32 eosinófilos por campo (epc), de grande aumento na mucosa esofágica. Assim, a prevalência de esofagite eosinofílica nesta população foi de 1,75%. Não foi identificado nenhum paciente com número intermediário de eosinófilos (7 a 24 epc).

Dos 57 pacientes que realizaram avaliações histológicas do esôfago, 13 (22,8%) estavam em uso de corticosteroide inalatório para tratamento da asma (Tabela 17). Neste grupo de 13 pacientes, dois também usavam montelucaste (10 mg / dia) e um paciente fazia uso crônico de prednisona 5mg/dia. Mas, não demonstrou-se diferença significativa entre os pacientes com e sem eosinófilos na histologia esofágica quanto ao uso de corticosteroide inalatório (Tabela 17).

Comparando os pacientes com e sem eosinófilos na histologia esofágica, encontramos diferença estatisticamente significativa para a sensibilização a alimentos (Tabela 17), semelhante ao que ocorre nos pacientes com EE. A EE é mais frequente em adultos de 20 a 40 anos e em nossa casuística não houve diferença significativa de idade entre os pacientes com ou sem eosinófilos na mucosa esofágica.

Tabela 17 – Comparação dos pacientes com relação a presença ou não de eosinófilos na histologia esofágica

	Total (n=57)	Eosinófilos no esôfago		p ⁽¹⁾
		SIM (n=9)	NÃO (n=48)	
Asma	14 (24,5%)	3 (33,3%)	11 (22,9%)	0,674
Uso de corticosteróide inalatório	13 (22,8%)	2 (22,2%)	11 (22,9%)	1,000
Sensibilização a aeroalérgenos	17 (29,8%)	1 (11,1%)	16 (33,3%)	0,254
Eosinófilos séricos aumentados	10 (17,5%)	1 (11,1%)	9 (18,7%)	1,000
IgE total elevada	18 (31,5%)	3 (33,3%)	15 (31,2%)	1,000
Alterações sugestivas de DRGE	18 (31,6%)	4 (44,4%)	14 (29,1%)	0,442
Sensibilização a alimentos	16 (28%)	6 (66,6%)	10 (20,8%)	0,011
Melhora com a dieta restrição	12 (21%)	3 (33,3%)	9 (18,7%)	0,380

Nota:

(1) Teste Exato de Fisher

4.7 Comparação dos resultados de sensibilização a alimentos entre os pacientes refratários ao tratamento convencional da DRGE

Encontramos um número maior de asmáticos sensibilizados a alimentos do que não sensibilizados e não identificamos nenhuma outra variável que tenha tido diferença estatisticamente significativa entre os grupos conforme os dados das Tabelas 18 e 19.

Tabela 18 – Comparação dos pacientes sensibilizados a alimentos com os pacientes não sensibilizados a alimentos, com relação aos dados demográficos e uso de inibidor de bomba de prótons (IBP)

		Total de pacientes (n=65)		Pacientes sensibilizados a alimentos				p ⁽¹⁾
		Sim (n=18)	Não (n=47)					
Sexo	Feminino	50	76,9%	15	83,3%	35	77,7%	0,529
	Masculino	15	23,1%	3	16,7%	12	26,7%	
Idade (anos)	≤ 40	17	26,2%	3	16,7%	14	29,8%	0,357
	> 40	48	73,8%	15	83,3%	33	70,2%	
Dose IBP	≥ 80	48	73,8%	14	77,7%	34	72,3%	0,760
	< 80	17	26,2%	4	22,2%	13	27,6%	
Tempo IBP	≤ 24	24	36,9%	8	44,4%	16	34,0%	0,567
	> 24	41	63,1%	10	55,5%	31	66,0%	

Nota:

(2) Teste Exato de Fisher

Tabela 19 – Comparação dos pacientes sensibilizados a alimentos com os pacientes não sensibilizados a alimentos com relação a dados da história e exames laboratoriais

	Total de pacientes (n=65)		Pacientes sensibilizados a alimentos				p ⁽¹⁾
			Sim (n=18)		Não (n=47)		
História pessoal de atopia	50	76,9%	15	83,3%	35	74,4%	0,529
Rinite	48	73,8%	14	77,7%	34	72,3%	0,760
Asma	16	24,6%	9	50,0%	7	14,9%	0,008
ImmunoCAP aeroalérgenos	20	30,8%	7	38,8%	13	27,6%	0,387
História Pessoal e/ou ImmunoCAP aeroalérgenos	53	81,5%	16	88,8%	37	78,7%	0,485
História pessoal e ImmunoCAP aeroalérgenos	17	26,2%	6	33,3%	11	23,4%	0,530
História familiar de atopia	24	36,9%	8	44,4%	16	34,0%	0,567
IgE total elevado	21	32,3%	6	33,3%	15	31,9%	1,000
Eosinofilia	11	16,9%	4	22,2%	7	14,9%	0,480
Protoparasitológico de fezes positivo	6	9,2%	1	5,5%	5	10,6%	1,000

Nota:

(3) Teste Exato de Fisher

A presença de eosinófilos no esôfago foi mais prevalente nos pacientes sensibilizados a alimentos e não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre a presença de hérnia de hiato ou esofagite erosiva (Tabela 20).

Dos 17 pacientes sensibilizados a alimentos que realizaram pesquisa de eosinófilos na mucosa esofágica, seis pacientes (35,3%) faziam uso de corticosteroide inalatório para tratamento de asma.

Tabela 20 – Comparação dos pacientes sensibilizados a alimentos com os pacientes não sensibilizados a alimentos com relação a alterações endoscópicas, histologia esofágica e uso de corticosteroide inalatório

	Total de pacientes (n=57)		Pacientes sensibilizados a alimentos				p ⁽¹⁾
			Sim (n=16)		Não (n=41)		
Esofagite erosiva	11	19,3%	2	12,5%	9	21,9%	0.710
Hérnia hiato	14	24,6%	4	25,0%	10	24,3%	1.000
Presença de eosinófilos na mucosa esofágica	9	15,8%	6	37,5%	3	7,3%	0.011
Corticoide inalatório	12	21,1%	5	31,2%	7	17,0%	0.287

Nota:

(4) Teste Exato de Fisher

Entre os 51 pacientes que realizaram pHmetria de 24 horas, não se identificou diferença estatística entre os sensibilizados e não sensibilizados a alimentos (Tabela 21).

Tabela 21 – Análise comparativa de avaliações endoscópicas e de pHmetria esofágica prolongada dos pacientes sensibilizados com os não sensibilizados a alimentos

	Total de pacientes que fizeram phmetria (n=51)		Pacientes sensibilizados a alimentos				p ⁽¹⁾
			Sim (n=17)		Não (n=34)		
pHmetria positiva	15	29,4%	5	29,4%	10	29,4%	1,000
pHmetria distal	8	15,7%	2	11,8%	6	17,6%	0,703
pHmetria proximal	7	13,7%	3	17,6%	4	11,8%	0,673
Esofagite ou pHmetria ou hérnia hiato	25	49%	8	47%	17	50,0%	0,776

Nota:
(5) Teste Exato de Fisher

4.8 Dieta de restrição aos alimentos aos quais os pacientes encontravam-se sensibilizados

Dos 18 pacientes sensibilizados a alimentos, 15 (83,3%) realizaram dieta de restrição aos alimentos identificados nos testes. Um paciente era etilista com teste positivo para cevada e não conseguiu cumprir a restrição de cerveja por seis semanas. Outra paciente recusou-se a realizar a dieta e o paciente com diagnóstico de esofagite eosinofílica percebia piora dos sintomas da DRGE todas as vezes que ingeria berinjela, por isso já havia excluído a berinjela de sua dieta há mais de um ano.

Dos 15 pacientes que realizaram a dieta, 12 (80%) apresentaram diminuição no escore do questionário de avaliação de sintomas da DRGE, correspondendo à melhora clínica. Quanto aos outros três pacientes, um não mostrou alteração no escore e os outros dois apresentaram aumento do escore do questionário de avaliação de sintomas após a dieta de restrição.

As duas pacientes sensibilizadas à cevada que realizaram dieta de restrição não eram etilistas, foram orientadas a não modificar a quantidade de café que costumavam beber, mas apenas beber o café que tivesse o selo de pureza da Associação Brasileira da Indústria de Café (ABIC), pois algumas marcas sem este selo de qualidade contêm malte. Elas foram as pacientes que apresentaram diminuição mais acentuada no escore do questionário.

Os dados da Tabela 22 demonstram o escore total obtido no questionário de cada paciente antes e após a dieta de restrição realizada para o alimento ao qual o paciente estava sensibilizado.

Tabela 22 – Análise comparativa dos escores do questionário de avaliação de sintomas da DRGE antes e após a dieta de exclusão dos alimentos identificados nos testes

Paciente	Alimentos	Escore pré-dieta	Escore pós-dieta
2	Soja / camarão	24	20
7	Aveia/peixe/batata	19	4
9	Milho	NR	NR
40	Milho/ mandioca	23	19
23	Gema/peixe/carne/ervilha/milho/batata	11	4
44	Abobrinha/cenoura/mandioca	10	0
32	Frango	2	8
39	Cenoura	13	13
34	Cevada	14	2
47	Camarão e peixe	20	15
50	Berinjela	NR	NR
62	Camarão	14	4
49	Camarão	4	6
48	Cevada	27	11
46	Camarão	8	3
31	Milho	17	10
30	Cevada	NR	NR
19	Leite, carne suína	14	7

Nota:

NR = não realizado

A divisão das questões para avaliar cada sintoma foi realizada da seguinte maneira: As questões 1 a 6 do questionário estão relacionadas aos sintomas de azia; as questões 7 e 8, aos sintomas de disfagia; a questão 9, ao uso de medicação contínua; a questão 10, ao sintoma de regurgitação e a questão 11, ao grau de satisfação do paciente.

Quando comparamos a distribuição dos escores para cada sintoma utilizando o teste de Wilcoxon, segundo os dados observados, não existe diferença significativa entre a avaliação pré e pós-dieta em relação à distribuição dos escores de disfagia, medicação e satisfação com a situação atual. Existe diferença significativa entre os escores de azia, regurgitação e os escores totais. (Tabela 23).

Tabela 23 – Comparação da distribuição dos escores pré e pós-dieta com relação a cada sintoma

Escore	(n=15)		
	Pré-dieta	Pós-Dieta	p ⁽²⁾
Azia	8,867 (±5,290)	3,800 (±4,246)	0,005
Disfagia	2,800 (±2,757)	2,333 (± 2,127)	0,140
Uso de Medicação	0,667 (±1,234)	0,933 (±1,624)	0,498
Regurgitação	2,333 (±1,047)	1,333 (±1,234)	0,007
Satisfação	2,867 (±1,060)	2,533 (±1,598)	0,406
Total	14,667 (±7,168)	8,400 (±6,139)	0,004

Nota:

(1) Teste de Wilcoxon

Verificou-se que existe correlação linear significativa entre escore azia pré e azia pós-dieta, escore disfagia pré e disfagia pós-dieta e escore total pré e pós-dieta (Gráficos 1, 2 e 3).

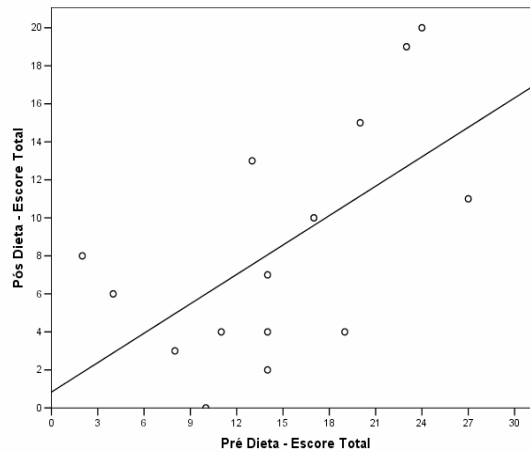


Gráfico 1 – Escore total de sintomas pré e pós-dieta de restrição

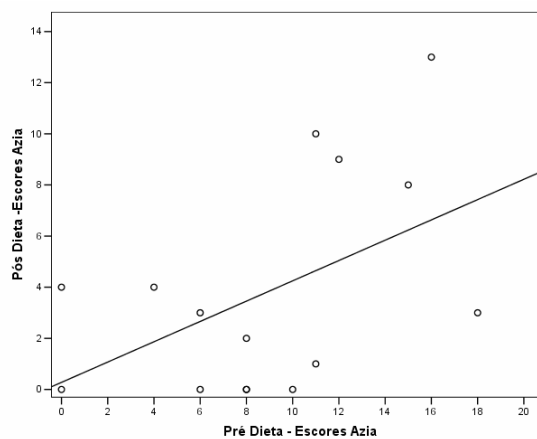


Gráfico 2 – Escore do sintoma de azia pré e pós-dieta de restrição

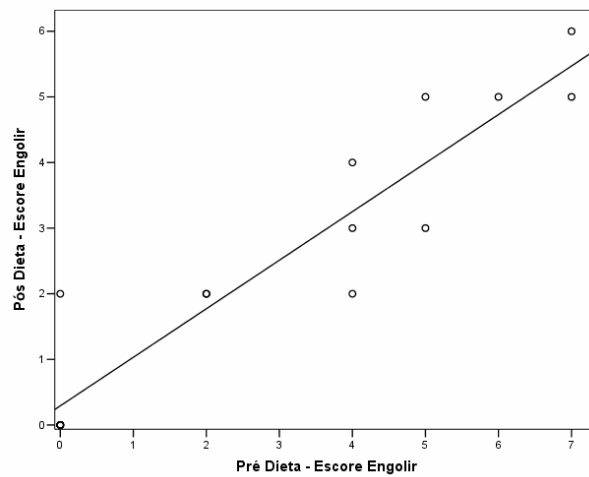


Gráfico 3 – Escore do sintoma de disfagia (dor ou dificuldade para engolir) pré e pós-dieta de restrição

Os Gráficos 4, 5 e 6 mostram a média dos escores antes e após a dieta.

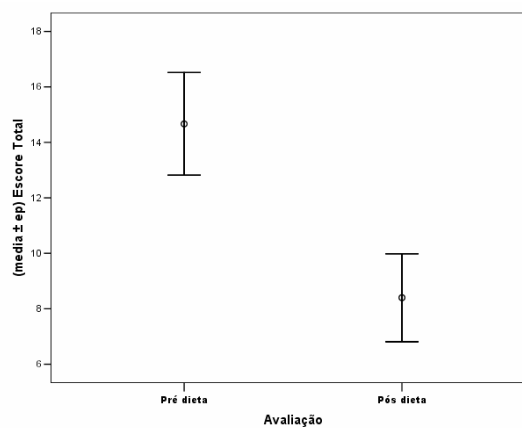


Gráfico 4 – Média dos escores totais de sintomas pré e pós-dieta de restrição

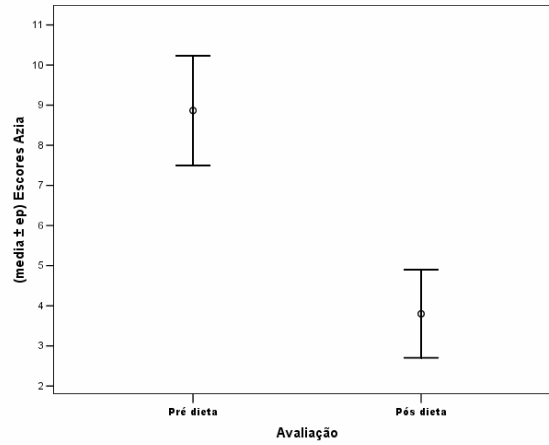


Gráfico 5 – Média dos escores do sintoma de azia pré e pós-dieta

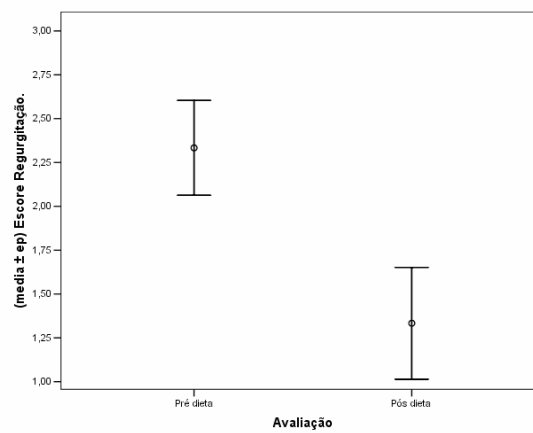


Gráfico 6 – Média dos escores do sintoma de disfagia pré e pós-dieta

5 DISCUSSÃO

5.1 Casuística

A presença de pirose e/ou regurgitação por, pelo menos, duas vezes por semana tem 90% de sensibilidade para definir DRGE (Nasi *et al.*, 2006). Desse modo, optou-se por considerar a DRGE refratária quando estes sintomas persistissem nessa frequência, após 40 mg de IBP ao dia por 6 semanas. Os estudos vêm utilizando vários métodos para definição de refratariedade, que variam desde uma prescrição repetida até 12 meses de tratamento contínuo.

Para seleção dos pacientes, optou-se afastar possíveis erros na administração da medicação e na má aderência ao tratamento. No entanto, como citado por alguns autores, algumas vezes é muito difícil detectar a má aderência ao tratamento (Fass, Sifrim, 2009).

5.2 Dados demográficos e características da amostra (idade, gênero, dose e tempo de uso de IBP)

5.2.1 Idade e gênero

Semelhante às nossas observações em relação à idade, demonstrou-se que a taxa de uso prolongado de IBP aumenta com a idade. Um estudo identificou mais de 14% de pacientes com mais de 65 anos e 2% com menos de 44 anos em uso prolongado de IBP (Raughunath *et al.*, 2005). Lassen *et al.* (2004), em um grande estudo populacional de coorte, mostraram que 83% dos usuários de IBP por longos períodos tinham mais de 50 anos. A média de idade de usuários de IBP por período prolongado variou em vários estudos de 52 a 65 anos e a proporção de homens/mulheres de 0,78:1 até 1,32:1 (Raughunath *et al.*, 2005).

Em nosso estudo encontramos uma proporção maior de mulheres (3,3:1); esta variação pode ser em razão da localização geográfica, pois em dois estudos populacionais brasileiros de pacientes com DRGE, observa-se uma maior prevalência no sexo feminino, que variou de 57% a 65% (Moraes-Filho *et al.*, 2005; Oliveira *et al.*, 2005).

Diferente da esofagite eosinofílica, que é mais comum em homens jovens (Potter *et al.*, 2004), os pacientes com DRGE refratária de nossa casuística eram na maioria mulheres acima de 40 anos de idade.

5.2.2 Dose e tempo de uso de IBP

Na prática clínica, é comum a dose de IBP ser aumentada ou dobrada quando necessário. Ainda existem controvérsias se os refratários seriam os que persistem com sintomas após a dose padrão ou a dose dobrada de IBP (Cheung, Wong, 2006). Baseando-se na proposta de escalonamento da dose do IBP, as doses usadas pelos nossos pacientes eram mais altas do que as rotineiras (Fass *et al.*, 2005).

A maioria dos pacientes estudados utilizava IBP por mais de 6 meses. Estudos recentes têm mostrado que as taxas de uso de IBP por longos períodos estão aumentando proporcionalmente quanto ao volume de prescrições de IBP.

Pelo fato de que 63% dos nossos pacientes utilizavam IBP por período superior a 6 meses e 73% em doses iguais ou maiores que 80 mg ao dia de IBP, não podemos deixar de especular sobre a segurança do uso prolongado dessas medicações. Em um grande estudo de mortalidade de 18.000 pacientes tratados com omeprazol (25% em uso prolongado), os autores concluíram que o aumento da mortalidade associada ao tratamento foi em razão de doenças preexistentes, incluindo grave doença esofágica preexistente. O aumento do risco de adenocarcinoma esofágico ou câncer gástrico com o tratamento não foi evidenciado (Fass *et al.*, 2005).

5.3 Sensibilização a alérgenos alimentares

A prevalência de sensibilização a alimentos encontrada nos pacientes com DRGE refratária foi de 27,7%, sendo 15,3% por meio de TCLI e 12,3% por TCC. Este foi o primeiro estudo avaliando sensibilização dos alimentos em pacientes com DRGE refratária. A prevalência de sensibilização em pacientes com EE é consideravelmente maior, sendo de 76% pelo TCLI e 85% pelo TCC, tendo sido testados, em proposta semelhante ao nosso estudo, 24 alimentos em cada teste (Spergel *et al.*, 2005).

Por intermédio de nosso estudo, não podemos afirmar que a sensibilização a alimentos esteja relacionada com o uso de IBP, pois nossos pacientes já faziam uso de IBP, não tendo sido possível a avaliação de sensibilização antes e após o uso da medicação para comparação. Porém, Untersmayr *et al.* (2005) verificaram a sensibilização para alimentos em 152 adultos com sintomas gástricos dispépticos, incluindo outras patologias gástricas, além da DRGE, visando a avaliar o papel dos antiácidos na sensibilização aos alimentos. Neste estudo, os pacientes foram medicados por três meses com inibidores de bomba de prótons ou bloqueadores do receptor H2 e a reatividade à IgE específica foi verificada antes e após o tratamento e comparada sorologicamente. Um aumento nos níveis de IgE específica foi verificado em 10% dos pacientes e 15% apresentaram IgE específica para novos alimentos aos quais não eram sensibilizados antes do tratamento. O risco relativo de desenvolver IgE específica para alimento, após o tratamento com antiácidos, foi 10,5% (Untersmayr *et al.*, 2005).

Em nossa amostra, encontramos pacientes sensibilizados a vários tipos de alimentos, o que parece ser uma tendência, pois, tem sido observado um aumento na prevalência de sensibilização a múltiplos alérgenos alimentares em um mesmo paciente nos últimos anos (Moneret-Vautrin, 1999; Sicherer, 2003).

5.3.1 Sensibilização por intermédio do teste cutâneo de leitura imediata (TCLI)

Em nosso estudo, os principais alimentos identificados pelo TCLI foram: cevada e camarão. Em estudos da EE, os alimentos mais identificados no TCLI foram: leite, ovo e soja (Spergel *et al.*, 2005).

Quando comparamos a prevalência de sensibilização a determinados alimentos pelo TCLI, encontramos para o camarão e o leite uma prevalência de 6,2% e 1,5%, respectivamente, sendo relatada na literatura uma prevalência em adultos de 2% e 0,3%, respectivamente (Sicherer, Sampson, 2010).

Verificamos uma prevalência de 4,6% de sensibilização a cevada. Desconhecemos qual a prevalência de sensibilização à cevada na população geral, mas um estudo europeu evidenciou 2,2% de sensibilização a grãos (Woods *et al.*, 2002).

A carne de porco é um alimento muito relatado pelos pacientes como desencadeante de reação adversa a alimentos; entretanto, reações com a

participação de IgE para carne de porco são muito raras. Na alergia gastrointestinal, os alérgenos mais envolvidos são os mais frequentemente ingeridos como trigo, leite, ovos e carnes (Walker-Smith, 2005).

Com relação ao milho, este parece ser um alérgeno mais prevalente aqui em nosso País, ao contrário do amendoim que é mais prevalente em outros países (Naspitz *et al.*, 2004).

5.3.2 Prevalência de sensibilização por meio do teste cutâneo de contato (TCC)

Spergel *et al.* (2002; 2005) vêm demonstrando, em artigos subsequentes com metodologia adequada, que a associação dos TCC aos TCLI ou IgE sérica específica aumenta o Valor Preditivo Positivo (VPP) do teste alérgico e que eles podem ser úteis ao prever a evolução dos testes de provocação oral duplo-cego controlados por placebo.

O fato de utilizarmos um teste que ainda não está padronizado, pode nos ter prejudicado. Alguns autores defendem que sejam necessários maiores estudos para verificar quais seriam as formulações mais adequadas, se *in natura* ou extratos proteicos e, qual o melhor veículo para a dissolução, se soro fisiológico, água ou vaselina. Apesar disso, a utilidade destes tem embasamento crescente na literatura, inclusive pela *European Academy of Allergy em Clinical Immunology* (Turjanmaa *et al.*, 2006).

Quando comparados à provocação oral de pacientes com sintomas gastrointestinais relacionados à alergia alimentar, encontrou-se uma sensibilidade de 64,5%, especificidade de 95,8%, VPP de 95,2% e VPN de 67,4% para o leite e sensibilidade de 84,2%, especificidade de 100%, VPP de 100% e VPN de 75% para o ovo (Canani *et al.*, 2007).

Vários autores mostram que o TCC é mais específico que o TCLI ou IgE sérica específica (Darsow, 2004; Mehl *et al.*, 2006).

Os alimentos que mais demonstram correlação dos sintomas de fase tardia das provocações DPCP com a positividade do TCC ao alérgeno correspondente foram: ovo, leite, trigo e soja (Niggemann *et al.*, 2000). Com exceção da soja, os outros alimentos descritos não foram identificados em nosso estudo.

Milho e batata também foram identificados em pacientes com EE que realizaram TCC, com uma prevalência de 24 e 13,7%, respectivamente (Spergel *et al.*, 2005). Além destes alimentos, foram identificados outros no TCC que não são comumente vistos no TCLI como: arroz, carne bovina e carne de frango (Spergel *et al.*, 2005).

Na literatura internacional, a mandioca não é citada, provavelmente por se tratar de um alimento mais comumente consumido em nosso País.

5.3.3 Diferenças de sensibilização entre teste cutâneo de contato (TCC) e teste cutâneo de leitura imediata (TCLI)

Semelhante aos nossos achados nos quais nenhum paciente apresentou positividade nos dois testes, em pacientes com EE, alimentos raramente produziram resultados positivos em ambos os testes. Era esperado que houvesse esta diferença entre os testes, pois os mecanismos que estão sendo investigados são diferentes. As biópsias cutâneas dos TCCs demonstram um mecanismo de hipersensibilidade do tipo IV e neste tipo de hipersensibilidade encontramos sensibilização a alimentos diferentes daqueles mais prevalentes nas reações do tipo I (Ronchetti, 2008).

5.4 Atopia

Em nossa amostra, encontramos 76,9% dos pacientes com história pessoal de atopia, o que poderia ser um fator que tenha favorecido a alta prevalência de sensibilização a alimentos; porém, apenas 26,2% apresentaram sensibilização a aeroalérgenos associada à história pessoal de atopia, semelhante ao que se espera na população brasileira, onde a prevalência média de sintomas relacionados à rinite alérgica é de 29,6% (Ibiapina *et al.*, 2008). Ou seja, talvez o número de pacientes verdadeiramente atópicos não seja tão alto. Outros dados que sugerem isto é que apenas 37% dos pacientes tinham história familiar de atopia, 32%

apresentavam níveis elevados de IgE total e 17% mostravam eosinofilia periférica. O número de pacientes que relatou ter rinite alérgica poderia estar superestimado, já que sintomas nasossinusais e secreção retrofaríngea podem não ser na verdade em razão de rinite alérgica, e sim uma manifestação atípica da própria DRGE. Além disso, não identificamos diferença estatisticamente significativa entre os sensibilizados e os não sensibilizados a aeroalérgenos quanto à sensibilização a alimentos.

Acreditamos que o número de asmáticos (24%) corresponda ao número relatado pelos pacientes, visto que eles apresentavam exame de espirometria com padrão obstrutivo e que a prevalência média de brasileiros com sintomas relacionados à asma é de 19% (Ibiapina *et al.*, 2008). Além disso, os asmáticos apresentaram maior prevalência de sensibilização a aeroalérgenos ($p=0,004$).

A eosinofilia periférica e o nível de IgE total não foram influenciados pela presença de parasitas, pois não foram identificados helmintos.

5.5 Alterações endoscópicas e de pHmetria

Embora apenas a metade de nossos pacientes tenha apresentado o diagnóstico de DRGE confirmado por alterações endoscópicas ou de pHmetria, não podemos inferir que os outros pacientes não tivessem DRGE,

pois todos já estavam em uso de IBP em altas doses, quando estes exames foram realizados, além disso, a impedanciometria não foi realizada.

Os resultados que obtivemos na EDA, 68,5% de endoscopias normais, 19,3% de esofagite erosiva e 24,5% de hérnia de hiato, são compatíveis com os dados de um estudo realizado por Karamanolis et al. (2008), em pacientes com DRGE na vigência de 40 mg de IBP. Os autores referem 72,3% de endoscopias normais, 27,7% de esofagite erosiva e 24% de hérnia de hiato. É possível que a diferença de frequência de esofagite erosiva em relação ao trabalho de Karamanolis *et al.* (2008) seja em razão das doses utilizadas em nossos pacientes que, em média, foram mais altas.

Em nosso estudo, 15,7% dos pacientes apresentavam pHmetria distal positiva, confirmando refluxo ácido, mas não foi possível identificar quantos pacientes apresentavam refluxo não ácido ou levemente ácido, pois a impedanciometria não se encontrava disponível em nosso hospital. Tack *et al.* (2006) encontraram 11% com exposição ácida anormal isolada, 38% com refluxo biliar isolado e 26% exposição esofágica anormal a ambos (ácido e biliar), estudando pacientes com DRGE refratária. Tem sido demonstrado que refluxo não ácido pode ocorrer apesar do agressivo tratamento com IBP em cerca de 40% dos pacientes, porém, não está claro se todos os eventos de refluxo não ácido nos pacientes refratários representam alimento regurgitado ou refluxo biliar patológico (Vaezi, 2004).

5.6 Eosinófilos na histologia esofágica

Em nosso estudo, os eosinófilos estavam presentes na histologia esofágica em 15,8% dos pacientes, mas, em pequeno número. Apesar do pequeno número, como o esôfago é normalmente desprovido de eosinófilos, o encontro de eosinófilos no esôfago denota patologia (Rothemberg, 2004).

A causa de leve infiltração eosinofílica na DRGE não é conhecida, mas alguns estudos sugerem que a DRGE pode fazer com que eosinófilos sejam recrutados para a mucosa esofágica. Células endoteliais vasculares podem expressar moléculas de adesão como VCAM-1 que são reconhecidas por ligantes na superfície celular do eosinófilo. Um recente estudo mostrou que a exposição ácida induz à expressão de VCAM-1 em culturas de células endoteliais microvasculares do esôfago humano. A exposição ácida também pode aumentar o fluxo sanguíneo esofágico, aumentando o transporte de eosinófilos ao epitélio esofágico. Citocinas TH2 como a IL-4 e IL-13 parecem ter um papel-chave em mediar a invasão epitelial por eosinófilos, e estas citocinas podem induzir a expressão de VCAM-1. Em uma preparação de mucosa esofágica humana, a exposição ácida induziu a liberação de PAF, que é conhecido por atrair e ativar eosinófilos (Spechler *et al.*, 2007).

Todos os nove pacientes com eosinófilos no esôfago apresentavam antecedente pessoal de atopia, sendo três asmáticos. Um trabalho investigou a relação de eosinófilos no esôfago com a atopia, 38 pacientes

com rinite alérgica (com ou sem asma) foram avaliados, pois eram sensibilizados a pólenes, 25 indivíduos saudáveis não atópicos e 24 pacientes com DRGE. Acúmulo de eosinófilos no esôfago foi encontrado em 10 pacientes (26%) alérgicos e em 5 pacientes (21%) com DRGE, mas não foi verificado em nenhum dos pacientes do grupo controle. Concluiu-se que o infiltrado eosinofílico pode ser observado nos pacientes com alergias respiratórias durante o período sintomático, podendo refletir aspectos comuns da inflamação alérgica nas mucosas do esôfago e pulmão (Onbasi, Sin, 2005). Outro estudo demonstrou que o acúmulo de eosinófilos no esôfago pode ser induzido por aeroalérgenos ou citocinas TH2 (IL-13) derivadas do pulmão (Rothemberg, 2004).

Não evidenciamos nenhum paciente com número intermediário de eosinófilos, que poderiam estar associados à alergia alimentar e asma, segundo Rothemberg *et al.* (2001). Do total de pacientes que realizaram biópsia esofágica, 23% estavam em uso de corticoide inalatório para tratamento de asma. O corticosteroide inalatório tem sido proposto para tratamento da esofagite eosinofílica, pois leva à redução do número de eosinófilos na mucosa esofágica (Ferguson, Foxx-Orenstein, 2007). Em nosso estudo, não encontramos diferença estatisticamente significativa entre os grupos de pacientes com e sem eosinófilos no esôfago, quanto ao uso de corticosteroide inalatório para asma, mas identificamos relação entre a presença de eosinófilos e a sensibilização a alimentos, semelhante ao que ocorre na EE.

Encontramos uma prevalência de esofagite eosinofílica de 1,75% entre os pacientes com DRGE refratária, enquanto outro estudo com número semelhante de pacientes refratários verificou uma prevalência de 8,8% (Foroutan *et al.*, 2009). Desconhecemos a prevalência de EE na população adulta ou entre os com DRGE refratária, mas trata-se de uma doença rara visto que na população pediátrica a incidência é de um em 10.000 ao ano e a prevalência de quatro em 10.000 (Noel *et al.*, 2004).

Autores sugerem que a DRGE contribui ou causa EE mais pelos mecanismos mediados por citocinas TH2 do que por dano causado pela acidez (Souza *et al.*, 2009).

5.7 Comparação dos pacientes sensibilizados com os não sensibilizados a alimentos

A associação estatística entre asma e maior prevalência de sensibilização a alimentos pode ser atribuída ao fato de que tanto a asma como a alergia alimentar são doenças atópicas ou podem refletir uma inter-relação causal fisiopatológica com implicações clínicas (Roberts, Lack, 2003).

Muitas pessoas percebem a dieta como um importante fator precipitante de sua asma, mas testes objetivos sugerem que a dieta é importante somente em uma minoria, sendo mais frequente em crianças que

em adultos. Quando as provas de desencadeamento oral foram utilizadas, os alimentos implicados na indução de asma foram: leite, amendoim, ovo, soja, trigo, castanhas, legumes, feijão e carne de peru (Roberts, Lack, 2003).

Um estudo envolvendo 205 pacientes, crianças e adultos com alergia alimentar, mostrou que um quarto dos pacientes apresentou sintomas de asma durante a provocação oral (James *et al.*, 1994). Estes sintomas respiratórios são tipicamente reações da fase aguda vistas dentro de 2 horas após a exposição. O grupo também demonstrou que, mesmo quando sintomas agudos de asma não são vistos, pode ocorrer aumento na hiper-responsividade brônquica (James *et al.*, 1994).

O mecanismo pelo qual um alimento pode induzir asma é incerto, mas existem algumas possibilidades. A primeira, pequenas partículas do alimento ingerido poderiam ser inaladas pelas vias aéreas durante a mastigação. Alternativamente, alimentos podem entrar nas vias aéreas dentro do contexto do refluxo gastroesofágico. Neste caso, alérgenos alimentares seriam capazes de estimular diretamente mastócitos das vias aéreas, induzindo reação das vias aéreas inferiores. A segunda possibilidade, antígenos alimentares seriam capazes de chegar até o pulmão via circulação, tendo sido absorvidos intactos pelo intestino. A terceira possibilidade, alérgenos alimentares podem atuar indiretamente nas vias respiratórias inferiores por meio de mediadores inflamatórios liberados da pele, trato gastrointestinal e circulação (Roberts, Lack, 2003). Estes mecanismos merecem futuras elucidações.

Diferente da EE onde já está bem definida a associação da presença de eosinófilos no esôfago com a maior prevalência de sensibilização a alimentos (Spergel *et al.*, 2005), ainda não foi esclarecido se o mesmo ocorre na DRGE. Apesar de ter sido verificada diferença estatisticamente significativa, o pequeno número de pacientes avaliados em nosso estudo não confirmou esta associação.

Pelo baixo número de eosinófilos encontrados (muitos pacientes com apenas um eosinófilo por campo), não sabemos se estes têm relevância na associação com sensibilização a alimentos, pois, conforme previamente discutido, a própria DRGE pode fazer com que os eosinófilos sejam recrutados para a mucosa esofágica (Spechler *et al.*, 2007).

Como era esperada, a prevalência de sensibilização a alimentos não foi relacionada ao tempo de uso ou dose de IBP. Levando em consideração que esta sensibilização possa estar relacionada à alteração do pH gástrico, sabemos que os IBPs elevam o pH gástrico para acima de 5.0 dentro de poucos dias de tratamento (Untersmayr *et al.*, 2003).

A prevalência de alergia alimentar é maior entre pessoas atópicas (Sampson, 1999), porém não identificamos diferença estatisticamente significativa entre os sensibilizados a alimentos com antecedente pessoal de atopia, antecedente familiar e sensibilização a aeroalérgenos, houve diferença apenas entre os asmáticos.

Também não foi verificada relação entre a presença de alterações na pHmetria de 24 horas e sensibilização a alimentos, semelhante ao resultado

obtido por Cavataio *et al.* (1996), que compararam crianças com DRGE isolada e crianças com DRGE e alergia a proteína do leite de vaca (APLV) e não demonstraram diferenças entre a mediana dos índices de pH nos dois grupos.

5.8 Dieta de restrição

Em pacientes com EE foi comprovado que o alimento estava relacionado com a doença pela melhora clínica e diminuição do número de eosinófilos com a eliminação do alimento da dieta após seis semanas e recorrência do aumento de eosinófilos com a reintrodução dos alimentos (Spergel *et al.*, 2005). Em nosso estudo, não realizamos a avaliação do número de eosinófilos após a dieta e, portanto, temos apenas os parâmetros clínicos para comparação.

Diferente da EE, onde a disfagia é o principal sintoma apresentado e que melhora com a dieta de restrição (Croese *et al.*, 2003), não evidenciamos melhora dos sintomas de disfagia quando avaliados isoladamente, e sim, percebemos melhora nos sintomas de pirose e regurgitação, que são os sintomas mais frequentes da DRGE (Moraes-Filho *et al.*, 2003).

As pacientes que apresentaram melhora mais intensa foram duas pacientes sensibilizadas à cevada, alimento que já havia sido identificado em

TCLI de quatro pacientes com EE e cuja alergia alimentar foi confirmada pela diminuição do número de eosinófilos com a retirada do alimento e aumento do número com a reintrodução (Spergel *et al.*, 2005).

Embora tenha sido verificada melhora clínica por meio do questionário de avaliação de sintomas da DRGE, observamos que os pacientes que tinham escores altos antes da dieta, permaneciam com escores altos após a dieta, o que pode explicar o elevado número de pacientes insatisfeitos, após a dieta. Mas esta é uma informação muito subjetiva. O nível de satisfação pode, obviamente, variar de um indivíduo para outro, baseado nas expectativas do paciente com relação ao tratamento, ao qual pode ser influenciado pelo gênero, idade, educação, nível social, país de origem e outros fatores demográficos (Fass, 2008).

A diferença estatisticamente significativa após a dieta, para os escores totais de sintomas de DRGE, sugere o diagnóstico de alergia alimentar, porém o teste de desencadeamento oral, que é o teste padrão ouro para o diagnóstico (Sampson, 1999), não foi realizado. Assim, não podemos afirmar que os pacientes que melhoraram com a dieta têm diagnóstico de alergia alimentar associado ao quadro da DRGE. A mera demonstração de uma associação que tem um mecanismo plausível não estabelece relação de causa e efeito. Estudos com número maior de pacientes e com teste de desencadeamento oral serão necessários para responder a esta questão.

Mas, semelhante ao que foi relatado na literatura em pacientes com EE (Spergel *et al.*, 2005), os pacientes com DRGE refratária também apresentaram melhora com a dieta de restrição, e a presença de eosinófilos na mucosa esofágica correlacionou-se com maior sensibilização a alimentos, corroborando com a hipótese de que a DRGE refratária pode representar um estágio inicial da EE.

6 CONCLUSÃO

1. A prevalência de sensibilização a alimentos nos pacientes com DRGE refratária foi de 27,7%, sendo camarão, cevada e milho os alimentos mais prevalentes;
2. A prevalência de sensibilização a aeroalérgenos foi de 30,8%;
3. O grupo de pacientes asmáticos foi o que apresentou maior prevalência de sensibilização a alimentos;
4. A presença de eosinófilos na mucosa esofágica correlacionou-se diretamente com a maior prevalência de sensibilização aos alimentos;
5. A dieta de exclusão aos alimentos identificados promoveu melhora clínica dos sintomas de refluxo gastroesofágico, sobretudo com relação à pirose e regurgitação;
6. Em nossa casuística, identificamos um caso de esofagite eosinofílica associado à berinjela;
7. A sensibilização a alimentos encontrada em nosso estudo foi clinicamente significativa.

7 REFERÊNCIAS

- Burks, AW, Laubach S, Jones SM. Oral tolerance, food allergy and immunotherapy: Implications for future treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:1344-50.
- Canani RB, Ruotolo S, Auricchio L, Caldore M, Porcaro F, Manguso F, Terrin G, Troncone R. Diagnostic accuracy of the atopy patch test in children with food allergy-related gastrointestinal symptoms. *Allergy.* 2007;62:738-743.
- Cavataio F, Iacono G, Montalto G, Soresi M, Tumminello M, Carroccio A. Clinical and pH-metric characteristics of gastro-esophageal reflux secondary to cows milk protein allergy. *Arch Dis Child.* 1996;75:51-56.
- Cehade M. IgE and non-IgE-mediated food allergy: treatment in 2007. *Curr Opin Allergy Clin Immuno.* 2007;7:264-268.
- Cehade M, Mayer L. Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:3-12.
- Cheung TK, Wong BCY. Proton-pump inhibitor failure/resistance: Proposed mechanisms and therapeutic algorithm. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21:S119-S24.
- Croese J, Fairley S, Masson J, Chong AK, Whitaker DA, Kanowski PA, Walker NI. Clinical and endoscopic features of eosinophilic esophagitis in adults. *Gastrointest Endosc.* 2003;58(4):516-522.
- Darsow U, Laifaoui J, Kerschenlohr K, Wollenberg A, Przybilla B, Wuthrich B, et al. The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: a European multicenter study. *Allergy* 2004;59:1318-25.

Fass R, Shapiro R, Dekel R, Sewell J. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease-where next? *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:79-94.

Fass R, Gasiorowska A. Refractory GERD: What is it?. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008;10:252-7.

Fass R, Sifrim D. Management of heartburn not responding to proton pump inhibitors. *Gut.* 2009;58:295-309.

Ferguson DD, Foxx-Orenstein AE. Eosinophilic esophagitis: an update. *Dis Esophagus.* 2007;20:2-8.

Fornari F, Gruber AC, Lopes AB, Cecchetti D, Barros SGS. Questionário de sintomas na doença do refluxo gastroesofágico. *Arq. Gastroenterol* 2004;41(4):263-267.

Foroutan M, Norouzi A, Molaei M, Mirbagheri SA, Irvani S, Sadeghi A, Derakhshan F, Tavassoli S, Besharat S, Zali M. Eosinophilic esophagitis in patients with refractory gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci.* 2010;55(1):28-31.

Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, Kazmierska I, Lorello D, Soresi M, Notarbartolo A. Gastroesophageal reflux and cow`s milk allergy in infants: a prospective study. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;97(3):822-827.

Ibiapina CC, Sarinho ESC, Camargos PAM, Andrade CR, Cruz Filho, AAS. Rinite alérgica: aspectos epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos. *J Bras Pneumol.* 2008;34:230-240.

James JM, Bernhisel-Broadbent J, Sampson HA. Respiratory reactions provoked by Double-blind food challenges in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:59-64.

-
- Kay AB. Allergy and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2001;344:30-7.
- Karamanolis G, Vanuytsei T, Sifrim D, Bisschops R, Arts J, Caeneoel P, Dewulf D, Tack J. Yield of 24 hour-esophageal pH bilitec monitoring in patients with persisting symptoms on PPI therapy. *Dig Dis Sci*. 2008;53:2387-93.
- Kekki OM, Turjanmaa K, Isolauri E: Differences in skin-prick and patch-test reactivity are related to the heterogeneity of atopic eczema in infants. *Allergy*. 1997;52(7):755-759.
- Lassen A, Hallas J, Schaffalitzky DE, Muckadell OB. Use of anti-secretory medication: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:577-83.
- Majamaa H, Moisiö P, Holm K, Kautiainen H, Turjanmaa K. Cow`s milk allergy: diagnostic accuracy of skin prick and patch tests and specific IgE. *Allergy*. 1999;54(4):346-351.
- Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Verstege A, Wahn U, Beyer K, Niggemann B. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(4):923-9.
- Merati AL, Lim HJ, Ulualp SO, Toohill RJ. Meta-analysis of upper probe measurements in normal subjects and patients with laryngopharyngeal reflux. *Ann Otol Rhinol Laringol*. 2005;114:177-82.
- Moneret-Vautrin DA. Cow`s milk allergy. *Allerg Immunol*. (Paris) 1999;31(6):201-210.

Moraes-Filho JPP, Chinzon D, Eisig JN, Zaterka S, Hashimoto CL: Prevalence of heartburn and gastroesophageal reflux disease in the urban Brazilian population. *Gastroenterology*. 2003;124S:A-166.

Moraes-Filho, JPP, Chinzon D, Eisig, JN, Hashimoto CL, Zaterka S. Prevalence of heartburn and gastroesophageal reflux disease in the urban Brazilian population. *Arq Gastroenterol*. 2005;42:122-127.

Moraes-Filho JP, Ceconello I, Gama-Rodrigues J, Castro L, Henry MA, Meneghelli UG, Quigley E; Brazilian Consensus Group. Brazilian Consensus on gastroesophageal reflux disease: proposals for assessment, classification, and management. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:241-8.

Motta AA, Kalil J, Barros MT. Testes cutâneos. *Rev Bras Alerg Immunopatol*. 2005;28(2):73-83.

Nasi A, Moraes-Filho JPP, Ceconello I. Doença de refluxo gastroesofágico: revisão ampliada. *Arq Gastroenterol*. 2006;43:334-41.

Naspitz CK, Solé D, Jacob CA, Sarinho E, Soares FJP, Dantas V, Mallozi MC, Wandalsen NF, Borges W, Rocha Filho W; Grupo PROAL. *Sensibilização a alérgenos inalantes e alimentares em crianças brasileiras atópicas*, pela determinação in vitro de IgE total e específica – Projeto Alergia (PROAL). *J Pediatr*. (Rio J.) 2004;80(3):203-210.

Navarro-Rodriguez T, Moraes-Filho JP, Arakaki E, Chinzon D, Zaterka S, Iriya K, Laudana AA. The screening sensitivity of endoscopy, acid perfusion test and 24 hour pH monitoring to evaluate esophagitis in patients with heartburn and histological esophagitis. *Arq Gastroenterol*. 1997;34:148-156.

Niggemann B, Reibel S, Wahn U. The atopy patch test (APT) – a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy*. 2000; 55(3):281-5.

Noel RJ, Putnam PE, Rothemberg ME. Eosinophilic esophagitis. *N Engl J Med*. 2004;351:940-941.

Oliveira SS, Santos IS, Silva JFP, Machado EC. Prevalência e fatores associados à doença do refluxo gastroesofágico. *Arq Gastroenterol*. 2005;42:116-21.

Onbasi K, Sin AZ, Doganavsargil B, Onder GF, Bor S, Sebik F: Eosinophil infiltration of the esophageal mucosa in patients with pollen allergy during the season. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:1423-1431.

Phadia AB [homepage on the Internet]. Portage: Phadia US Inc.; c 2006 [updated 2006 Feb 23; cited 2007 Jul 12]. ImmunoCAP® Specific IgE Methodology; Availabel from: http://www.phadia.us/dia_templates/page_2698.aspx#.

Potter JW, Saeian K, Staff D. Eosinophilic esophagitis in adults: an emerging problem with unique esophageal features. *Gastrointest Endosc*. 2004;59:355-61.

Raughunath AS, Morain CO, Mcloughlin RC. Review article: the long-term use of proton-pump inhibitors. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(Suppl. 1):55-63.

Richter JE. How to manage refractory GERD. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2007;12: 658-64.

Roberts G, Lack G. Food allergy and asthma – what is the link? *Paediatr Respir Rev*. 2003;4:205-212.

Ronchetti R, Jesenak M, Trubacova D, Pohanka V, Villa MP. Epidemiology of atopy patch tests with food and inhalant allergens in an unselected population of children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19(7):599-604.

Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). Molecular mechanisms in allergy and clinical immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:11-28.

Rothenberg ME, Mishra A, Collins MH, Putam P. Pathogenesis and clinical features of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:891-4.

Ruchelli E, Wenner W, Voytek T, Brown K, Liacouras C. Severity of esophageal eosinophilia predicts response to conventional gastroesophageal reflux therapy. *Pediatr Dev Pathol.* 1999;2:15-18.

Sampson HA. Food Allergy. Part 2: Diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103:981-9.

Sampson HA. Food allergy: When mucosal immunity goes wrong. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:139-141.

Semeniuk J, Kaczmarek M. Acid gastroesophageal reflux and intensity of symptoms in children with gastroesophageal reflux disease. Comparison of primary gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux secondary to food allergy. *Advances in Medical Sciences.* 2008;53(2):293-299.

Sgouros SN, Mantides A. Refractory heartburn to proton pump inhibitors: epidemiology, etiology and management. *Digestion.* 2006;73:218-27.

Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(Suppl 2):116-25.

Sicherer SH. Clinical aspects of gastrointestinal food allergy in childhood. *Pediatrics.* 2003;111(6 Pt 3):1609-1616.

Sifrim D, Mittal R, Fass R, Smout A, Castell D, Tack J, Gregersen H. Review article: acidity and volume of the refluxate in the genesis of gastro-oesophageal reflux disease symptoms. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:1003-1015.

Souza RF, Huo X, Mittal V, Schuler CM, Carmack SW, Zhang HY, Zhang X, Yu C, Hormi-Carver K, Genta RM, Spechler SJ. Gastroesophageal reflux might cause esophagitis through a cytokine-mediated mechanism rather than caustic acid injury. *Gastroenterology.* 2009;137(5):1776-84.

Spechler SJ, Genta RM, Souza RF. Thoughts on the complex relationship between gastroesophageal reflux disease and eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1301-1306.

Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, Beausoleil JL, Liacouras CA: Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;95:336-343.

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.* 2002;109:363-8.

Spergel JM, Brown-Whitehorn T. The use of patch testing in the diagnosis of food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2005;5(1):86-90.

Steiner SJ, Gupta SK, Croffie JM, Fitzgerald JF. Correlation between number of eosinophils and reflux index on same day esophageal biopsy and 24 hour esophageal pH monitoring. *Am. J. Gastroenterol.* 2004;99:801-5.

Strömberg L: Diagnostic accuracy of the patch test and the skin-prick test for the diagnosis of food allergy in young children with atopic eczema/dermatitis syndrome. *Acta Paediatr.* 2002;91(10):1044-1049.

Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*. 2006;130:1466-79.

Tobey NA, Carson JL, Alkick RA, Orlando RC. Dilated intercellular spaces: A morphological feature of acid reflux-damaged human esophageal epithelium. *Gastroenterology*. 1996;111:1200-5.

Tobey NA, Hosseini SS, Argote CM, Dobrucali AM, Awayda MS, Orlando RC. Dilated intercellular spaces and shunt permeability in nonerosive acid-damaged esophageal epithelium. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:13-22.

Turjanmaa K, Darson U, Niggemann B, Rancé F, Vanto T, Werfel T. EAACI/GA²LEN Position paper: Present status of the atopy patch test. *Allergy*. 2006;61:1377-1384.

Untersmayr E, Jensen-Jarolim E: The effect of gastric digestion on food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006;6:214-219.

Untersmayr E, Schöll I, Swoboda I, Beil WJ, Förster-Waldl E, Walter F, Riemer A, Kraml G, Kinaciyan T, Spitzauer S, Boltz-Nitulescu G, Scheiner O, Jensen-Jarolim E. Antacid medication inhibits digestion of dietary proteins and causes food allergy: a fish allergy model in BALB/c mice. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:616-623.

Untersmayr E, Bakos N, Schöll I, Kundi M, Roth-Walter F, Szalai K, Riemer AB, Ankersmit HJ, et al. Anti-ulcer drugs promote IgE formation toward dietary antigens in adult patients. *FASEB J*. 2005; Published online January 25, express article 10.1096/fj.04-3170fje.

Untersmayr E, Jansen-Jarolim E. The role of protein digestibility and antacids on food allergy outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121:1301-8.

Vaezi, MF. Editorial: Refractory GERD: Acid, nonacid or not GER? *Am J Gastroenterol.* 2004;12:989-90.

Walker-Smith J: An eye witness perspective of the changing patterns of food allergy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17:1313-1316.

Woods RK, Thien F, Raven J, Walters H, Abramson M. Prevalence of food allergies in young adults and their relationship to asthma, nasal allergies, and eczema. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;88:183-189.

Zuidmeer L, Goldhahn K, Rona RJ, Gislason D, Madsen C, Summers C, Sodergren E, Dahlstrom J, Lindner T, Sigurdardottir ST, McBride D, Keil T. The prevalence of plant food allergies: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:1210-8.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Correlação linear de Spearman

Avaliação Pós	N	Escores Azia		Escore Disfagia		Escore Medicação		Escore Regurgitação		Escore Satisfação		Escore Total	
		R	P	r	P	R	p	r	p	r	P	R	P
Escores Azia	15	0,444	0,098	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Escore Disfagia	15	-	-	0,946	<0,001	-	-	-	-	-	-	-	-
Escore Medicação	15	-	-	-	-	0,368	0,177	-	-	-	-	-	-
Escore Regurgitação	15	-	-	-	-	-	-	0,619	0,014	-	-	-	-
Escore Satisfação	15	-	-	-	-	-	-	-	-	0,411	0,128	-	-
Escore Total	15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,579	0,024

APÊNDICE B – Relato do caso de Esofagite Eosinofílica

Homem, 23 anos, com antecedente pessoal e familiar de rinite alérgica e história de pirose e regurgitação há 3 anos, refratárias ao tratamento com IBP.

Também referia disfagia no terço proximal do esôfago, relacionada com a ingestão de vários alimentos, principalmente com a berinjela. Toda vez que ingeria berinjela, independente da quantidade, apresentava pirose e disfagia no momento que estava ingerindo o alimento e apresentava a sensação de que iria se engasgar, por isso, já havia retirado este alimento da sua dieta há mais de um ano.

Estava em uso de omeprazol 60mg ao dia havia 8 semanas, porém em uso de IBP em doses menores há aproximadamente três anos. A dosagem de eosinófilos plasmáticos e IgE total foram normais e o protoparasitológico de fezes não evidenciou parasitas.

Sua endoscopia evidenciou pequena lesão granular do esôfago distal e, aspecto de traqueização em corpo esofágico, demais porções estavam normais.

Sua manometria esofágica inicial, em uso do IBP, evidenciou motilidade esofageana ineficaz, e a pHmetria de 24h com persistência do refluxo ácido no canal proximal.

O anátomo patológico evidenciou na lesão granular em esôfago distal 32 Eosinófilos por Campo de Grande aumento (32 Eo/CGA), e em corpo esofágico médio presença de 23 Eo/CGA. Não foram encontrados eosinófilos em mucosa gástrica ou duodenal e a pesquisa de vírus e fungos foi negativa, confirmando o diagnóstico de esofagite eosinofílica.

Foi realizada pesquisa de IgE sérica específica para aeroalérgenos e alimentos que foram negativas.

O paciente foi submetido à TCLI e TCC com alimentos preconizados neste estudo que também foram todos negativos. Devido à história clínica sugestiva foi realizado teste cutâneo com a berinjela. O extrato comercial para berinjela não estava disponível e por isso, realizamos o *prick to prick* para berinjela, em duplicata, que foi positivo, com formação de pápulas de 4X4mm. Foi também realizado *prick test* com extrato comercial para látex que foi negativo.

Foi orientada a manutenção da dieta de restrição da berinjela, e introduzido inibidor de leucotrienos, inicialmente na dose de 10mg e posteriormente aumentado para 20mg. Após três meses de tratamento paciente foi novamente biopsiado e o anátomo patológico evidenciou 1 Eo/CGA.

O paciente refere melhora clínica da disfagia, entretanto persiste com sintomas de pirose e regurgitação, porém em menor intensidade. Em seguimento posterior foi confirmada melhora da endoscopia, da manometria que passou a apresentar alterações inespecíficas com melhora do padrão de contratilidade.

ANEXO

ANEXO A – Questionário de avaliação dos sintomas da doença do refluxo gastroesofágico

1. Quanto o incomoda a sua azia?	0	1	2	3	4	5
2. Sente azia quando está deitado?	0	1	2	3	4	5
3. Sente azia quando está em pé?	0	1	2	3	4	5
4. Sente azia após as refeições?	0	1	2	3	4	5
5. A azia altera seus hábitos de alimentação?	0	1	2	3	4	5
6. A azia acorda você durante o sono?	0	1	2	3	4	5
7. Você sente dificuldade para engolir?	0	1	2	3	4	5
8. Você sente dor ao engolir?	0	1	2	3	4	5
9. Se você precisa tomar remédios, isto atrapalha seu dia-a-dia?	0	1	2	3	4	5
10. Qual o grau de satisfação com a sua situação atual?	muito satisfeito	Satisfeito	neutro	Insatisfeito	muito insatisfeito	Incapacitado

0 → não sinto

1 → sinto, mas não me incomoda

2 → sinto e me incomoda, mas não todos os dias

3 → sinto e me incomoda todos os dias

4 → sinto e isto atrapalha o que eu faço durante o dia

5 → sinto e os sintomas não me deixam fazer nada