

# ESOFAGITE EOSINOFÍLICA: ENTIDADE CLÍNICA EMERGENTE OU SUBDIAGNOSTICADA?

*EOSINOPHILIC ESOPHAGEAL: EMERGING OR SUBDIAGNOSTICATED CLINICAL ENTITY?*

**Adriana H. Pereira<sup>1</sup>; Allice K.S.Oliveira<sup>1</sup>; Fernanda S. Salgado<sup>1</sup>; Carlos P. Nunes<sup>2</sup>**

Descritores: Esofagite Eosinofílica, Adultos, Fatores de risco, diagnóstico

Keywords: Eosinophilic esophagitis, Adults, Risk factors, diagnosis

## RESUMO

**Introdução:** A esofagite eosinofílica (EoE) é uma doença inflamatória crônica do esôfago associada a uma predisposição atópica que parece estar aumentando em prevalência nas últimas décadas. **Objetivo:** Este Relatório de pesquisa tem como objetivo revisar através de pesquisas em literaturas sobre o tema Esofagite Eosinofílica e descrever seus conceitos atuais, sua epidemiologia, diagnósticos diferenciais e tratamento. Todavia, o interesse é questionar se a doença está em ascensão ou é uma patologia subdiagnosticada? **Método:** Trata-se de uma revisão sistemática de literatura, na modalidade integrativa, com o objetivo de integrar conteúdos sobre o tema Esofagite Eosinofílica no adulto com estudos realizados a partir do ano 2015. **Resultado:** Os artigos apontam os sinais e sintomas da EoE que permitem sua identificação, assim como sua epidemiologia. **Conclusão:** Com a compreensão da Esofagite Eosinofílica como uma doença imunomediada, as terapias estão sendo dirigidas para eliminar os fatores de exposição. O tratamento deve ser realizado ao longo prazo com finalidade de prevenção e recidivas da doença.<sup>1</sup>

## ABSTRACT:

**Background:** Eosinophilic esophagitis (EoE) is a chronic inflammatory disease of the esophagus associated with an atopic predisposition that seems to be increasing in prevalence in the last decades. **Objective:** This research report aims to review through literature research on the topic Eosinophilic Esophagitis and describe its current concepts, its epidemiology, differential diagnoses and treatment. However, the question is whether the disease is on the rise or is it an underdiagnosed pathology? **Methods:** It is a systematic review of the literature, in the integrative modality, with the objective of integrating contents on the subject Eosinophilic Esophagitis in the adult with studies carried out from the year 2015. **Results:** The articles indicate the signs and symptoms of the EoE that allow their identification, as well as their

<sup>1</sup> Acadêmicos do 8º período de Medicina do Centro Educacional Serra dos Órgãos – UNIFESO.

<sup>2</sup> Professor do Curso de Medicina do UNIFESO

epidemiology. **Conclusions:** With the understanding of Eosinophilic Esophagitis as an immune-mediated disease, therapies are being directed to eliminate the exposure factors. The treatment should be carried out in the long term with the purpose of prevention and recurrence of the disease.

## INTRODUÇÃO

A esofagite eosinofílica (EoE) é uma doença inflamatória crônica do esôfago associada a uma predisposição atópica que parece estar aumentando em prevalência nas últimas décadas.<sup>1</sup> Foi identificada pela primeira vez como uma Síndrome Clinicopatológica em 1993 onde os sintomas e histologia devem ser sempre consideradas em conjunto, tanto para o diagnóstico e para o acompanhamento ou avaliação da resposta ao tratamento.<sup>2</sup> Desde então, sua frequência tem aumentado.<sup>3</sup> Não há eosinófilos na mucosa esofágica saudável. Durante os anos 1980, alguns autores interpretaram sua presença na mucosa esofágica como um marcador histológico de gastroesofágico refluxo doença (DRGE)<sup>2</sup>

EoE é uma doença crônica clínico-patológico, imuno-mediada, caracterizada por sintomas relacionados com disfunção esofágica com inflamação predominantemente eosinofílica. A epidemiologia da EoE foi abordada por alguns estudos. A prevalência variou muito devido a diferenças de múltiplos fatores, tais como critérios clínicos e laboratoriais, pacientes, idades, duração da doença, e variação geográfica nos hábitos alimentares.<sup>4</sup>

A esofagite eosinofílica prejudica a integridade da barreira epitelial esofágica e provoca aumento da sensibilidade do esôfago ao ácido e a exposição à alérgenos locais. A prevalência de doenças atópicas, como a rinite alérgica, asma brônquica, eczema e alergias alimentares mediadas por IgE é maior nesses pacientes do que na população geral, o que implica no envolvimento do alergista no tratamento das comorbidades alérgicas desses pacientes. Algumas evidências não consideram a esofagite eosinofílica como uma lesão pré-maligna, embora haja estudos de caso sugerindo uma relação com tumores de células granulares.<sup>5</sup>

O diagnóstico de EoE baseia-se apresentação clínica emparelhado com o aumento de eosinofilia da mucosa esofágica. Embora anteriormente considerada uma entidade rara, a incidência e prevalência de EoE têm aumentado dramaticamente ao longo das últimas décadas. Durante este mesmo período de tempo, um número crescente de avanços têm aumentado nossa compreensão das características clínicas, história natural e terapia médica / dietética de EoE.<sup>6</sup>

EoE é definida com base na combinação de sintomas e sinais clínicos de disfunção esofágica combinado com biópsias da mucosa esofágica demonstrando  $\geq 15$  eosinófilos /campo de alta potência. As orientações atuais indicam que, antes de fazer um diagnóstico de

EoE, deve ser excluídas outras causas de eosinofilia do esôfago, em particular, é a doença de refluxo gastroesofágico (DRGE). A diferenciação entre DRGE e EoE pode ser um desafio e existe sobreposição fenotípica eosinofilia esofágico que foi descrito pela primeira vez como uma característica histológica em DRGE, porém mais tarde, foi identificado em pacientes com disfagia, sem doença do refluxo. Os investigadores procuraram identificar preditores independentes de EoE em distinção à DRGE, que incluíram idade mais jovem, atopia e características endoscópicas, tais como anéis, sulcos, placas, e exsudato.<sup>6</sup>

Embora EoE tenha uma crescente incidência e prevalência, a doença ainda é considerada relativamente nova e dados de longo prazo são poucos. No entanto, os dados crescentes apoiam suas pesquisas na cronicidade de EoE com propensão para a remodelação esofágica progressiva que resulta na formação de estenose. Em um estudo aleatório e prospectivo, os pacientes foram submetidos no grupo placebo e tiveram um aumento esperado na eosinofilia esofágica, além da disfagia recorrente e um aumento de fibrose subepitelial. Estes dados apoiam estudos retrospectivos que identificaram que a longa duração da EoE não tratada foi associada a maior risco de estenose esofágica e mostrou que estas foram vistas em até 39% dos pacientes com um diagnóstico de atraso de mais de 8 anos e 70% com um atraso superior a 20 anos.<sup>6</sup>

A nova tecnologia, conhecida como a sonda de imagiologia funcional lúmen (FLIP), mede a distensibilidade do esôfago durante a distensão volumétrica. A tecnologia FLIP tem sido aplicada para a avaliação da função e anatomia do esôfago com um número crescente de estudos em EoE. Recentemente, FLIP tem sido utilizado na população pediátrica para avaliar a distensibilidade em pacientes EOE. Aqueles com as contagens de eosinófilos mais elevados e fibrose da lâmina própria tinha diminuído distensibilidade levando ao conceito de que EoE pode afetar distensibilidade em crianças com EoE.<sup>6</sup>

Após toda recente descoberta e todas as diretrizes subsequentes, a caracterização e definição da EoE foi imposta, como dito anteriormente. Para seu diagnóstico é necessária a existência de sintomas relacionados à disfunção esofágica e à infiltração densa de eosinófilos na superfície do esôfago. Após todos os consensos, o objetivo da terapia e tratamento da EoE engloba, não somente a melhora sintomática, mas também o retrocesso histológico da doença, evitando complicações a longo prazo no qual podem ocorrer pela remodelação fibrosa e deterioração, e a melhoria na qualidade de vida do paciente.<sup>7</sup>

Para seu diagnóstico, realiza-se a Endoscopia Digestiva Alta (EDA), no qual apresenta-se inicialmente um esôfago anormal, com achados como: edema, pela diminuição da vasculatura e palidez; exsudato, pelo aparecimento de manchas brancas superficiais revestindo a mucosa; pelo aparecimento de linhas lineares, longitudinais ao eixo esofágico,

anéis concentricos e estenoses. Estes achados podem aparecer isoladamente ou em conjunto. Estes achados na EDA caracterizam a EoE em seu diagnóstico pela presença de características inflamatórias, como o edema, exsudatos e os sulcos, além de características fibro-estenóticas, como os anéis e as estenoses.<sup>8</sup>

A EoE pode ser encontrada associada a outras comorbidades, onde suas fisiopatologias se atrelam e se assemelham. Isto pode ocorrer em doenças como a Asma, onde ambas fisiopatologias são baseadas por respostas pelos linfócitos T Helper 2. A partir destas descobertas, foram traçadas algumas condutas semelhantes, como a prescrição de corticosteroides e terapias biológicas. Uma exemplificação da importância da associação de comorbidades, como a Asma, com a EoE é o surgimento de rinite alérgica e doença do refluxo gastroesofágico, e com isso consegue-se manter o controle e melhorar a conduta de ambas as patologias. Para isso foram feitos alguns estudos em que correlacionaram doenças alérgicas e a EoE, com seus devidos tratamentos e associações.<sup>9</sup>

Após alguns estudos, foi descoberto que a terapia dietética ajuda a reduzir ou eliminar os sintomas da doença em até 90% dos pacientes, o que caracteriza uma hipersensibilidade ao antígeno alimentar crônico do paciente portador de EoE. Além disso, foi visto que alguns pacientes com história progressiva de anafilaxia alimentar possui uma progressão da alergia alimentar e o desenvolvimento posterior de EoE pelo mesmo alimento. Foi observado também que ao realizar uma imunoterapia oral (OIT) para alergia alimentar, pode acontecer a indução da EoE, que regride ao interromper a OIT.<sup>10</sup>

Como seus sintomas clínicos não são patognomônicos e, muitas vezes, a biopsia é inconclusiva, foi demonstrado alguns diagnósticos diferenciais com EoE importantes para a conduta apropriada. Seus principais diagnósticos diferenciais são a Doença do Refluxo Gastroesofágico, Eosinofilia Esofágica Responsiva, Doenças Inflamatórias Intestinais, Transtornos do Tecido Conjuntivo, Esofagite Infecciosa, entre outras. Para isso necessita-se uma anamnese completa com todos os sinais e sintomas do paciente, realização de exames como EDA, biopsia, e exames complementares para posteriormente o diagnóstico de EoE ser realizado e sua respectiva conduta, além de tais patologias serem descartadas.<sup>11</sup>

## **OBJETIVOS**

O trabalho apresentado tem como princípio realizar uma investigação que envolve analisar, sintetizar, interpretar, assuntos relacionados à área de interesse combinando diversas metodologias.

Os artigos encontrados deveriam responder à pergunta: A Esofagite Eosinofílica é uma doença emergente ou é uma patologia subdiagnosticada?

## **MÉTODOS**

A revisão sistemática integrativa da literatura Realizada nas bases de dados eletrônica, PUBMED, por meio das palavras chaves, Esofagite Eosinofílica, Adultos, Fatores de risco, diagnóstico em adultos, com a utilização do operador booleano: AND, para formar a chave de pesquisa e também com os seguintes filtros: idioma (inglês), série histórica (2015 a 2018) e tipo de estudo: revisão sistemática, caso controle, estudo observacional descritivo, estudo piloto e estudo longitudinal.

Como fator de inclusão para busca dos artigos, foi considerado os seguintes critérios: (a) artigos restritos de esofagite eosinofílica em adulto; (b) artigos escritos na língua portuguesa e inglesa; (c) artigos publicados 2015 até a data atual; (d) artigos que apresentavam resultados de pesquisas; (e) que disponibilizavam o resumo de revisão bibliográfica; (f) estudos publicados sob os impactos causados pela doença e as suas repercussões.

Utilizando os descritores eleitos foram encontrados 610 artigos, sendo que, após aplicar os critérios de inclusão e exclusão, artigos relevantes foram selecionados. Dentro desta pesquisa, as referências duplicadas foram excluídas.

Ao analisar a pré-seleção dos artigos, foram encontrados 610. A pesquisa inicial identificou 323 artigos, sendo 25 da base de dados PubMed. Depois que utilizados os critérios de inclusão este número foi reduzido para (16) através da leitura dos resumos. A seleção posterior contou a leitura integral dos artigos, nesta etapa foram mantidos (11) dos selecionados que atenderam aos critérios estabelecidos na metodologia do presente trabalho.

## **ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS**

Após análise de todos os artigos relacionados ao tema, foi constatado que a descoberta da EoE foi de grande importância para a evolução da Medicina e melhoria na qualidade e expectativa de vida dos pacientes portadores desta patologia, que a tanto era negligenciada por muitos. A evolução dos estudos permitiu que novos métodos diagnósticos, novos diagnósticos diferenciais e correlações com outras comorbidades fossem realizadas.

Os artigos apontam os sinais e sintomas da EoE que permitem sua identificação, assim como sua epidemiologia. Tais estudos devem continuar em uma crescente em que permita o seu diagnóstico precoce para que sua conduta seja traçada e eficaz o mais rápido possível para o paciente.

Novos métodos diagnósticos estão sendo descobertos para facilitar o tratamento da EoE.

## CONCLUSÃO

Os artigos coletados continham um grande e recente conteúdo sobre o assunto abordado, embora apresente anteriormente como uma entidade pouco falada, a sua incidência e prevalência têm crescido nas últimas décadas e isso se deve ao fato de uma melhor compreensão das características clínicas, historia natural e terapia médica, o que pode ser explicado como uma entidade clínica subdiagnosticada. Todavia, para seu diagnóstico é necessário que realize o diagnóstico diferencial, em particular com a Doença de Refluxo Gastroesofágico (DRGE). Com a compreensão da Esofagite Eosinofílica como uma doença imunomediada, as terapias estão sendo dirigidas para eliminar os fatores de exposição através de dietas favorecendo produtos menos alergênicos, concomitantemente com esteroides no objetivo de diminuir as respostas inflamatórias. O Tratamento deve ser realizado ao longo prazo com finalidade de prevenção e recidivas da doença.

## REFERÊNCIAS

1. Corning B; Copland AP; Frye JW; The Esophageal Microbiome in Health and Disease. *Curr gastroenterol rep.* 2018; 20(39): 1-7.
2. Steinbach EC; Hernandez M; Dellon ES. Eosinophilic Esophagitis and the Eosinophilic Gastrointestinal Diseases: Approach to Diagnosis and Management. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018; 6(5): 1483-1495.
3. Adamiak T; Plati KF. Pediatric Esophageal Disorders: Diagnosis and Treatment of Reflux and Eosinophilic Esophagitis. *Pediatr Rev.* 2018; 39(8) 392-402.
4. Egan M; Atkins D. What Is the Relationship Between Eosinophilic Esophagitis (EoE) and Aeroallergens? Implications for Allergen Immunotherapy. *Cur Aller Asth Rep.* 2018; 18(43) 1-7.
5. Dellon ES; Liacouras CA; Molina-Infante J; Furuta GT; Spergel JM; Zevit N. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology.* 2018; 155(4): 1022-1033.
6. Rawla P; Sunkara T; Thandra KC; Gaduputi V. Efficacy and Safety of Budesonide in the Treatment of Eosinophilic Esophagitis: Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized and Non-Randomized Studies. *Drugs in R&D.* 2018; (2) 1-11.
7. Barrett C; Choksi Y; Vaezi MF. Mucosal Impedance: a New Approach to Diagnosing Gastroesophageal Reflux Disease and Eosinophilic Esophagitis. *Current Gastroenterology Reports.* 2018; 20:33.
8. Pesek RD; Gupta SK. Emerging drugs for eosinophilic esophagitis. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2018; 23(2): 173-183.
9. Munoz-Persy M; Lucendo AJ. Treatment of eosinophilic esophagitis in the pediatric patient: an evidence-based approach. *Eur J Pediatr.* 2018; 177(5): 649-663.
10. Bolton SM; Kagalwalla AF; Wechsler JB. Eosinophilic Esophagitis in Children: Endoscopic Findings at Diagnosis and Post-intervention. *Curr Gastroenterol Rep.* 2018; 20(1): 4.
11. Durrani SR; Mukkada VA; Guilbert TW. Eosinophilic Esophagitis: an Important Comorbid Condition of Asthma? *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018; 55(1): 56-64.