

• MUDANÇAS NOS CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS

As primeiras diretrizes diagnósticas sobre Esofagite Eosinofílica (EEo) foram publicadas em 2007 e atualizadas em 2011. Ela foi definida como uma condição clínico-patológica imuno-mediada, caracterizada clinicamente por sintomas de disfunção esofágica e histologicamente por 15 ou mais eosinófilos por campo de grande aumento, com consenso de especialistas determinando que a melhor abordagem para descartar inflamação relacionada à doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) seria com uso de inibidor de bomba de prótons (IBP) em altas doses por 8 semanas ou através do monitoramento de pH (pHmetria). Naquela época, EEo e DRGE eram consideradas mutuamente excludentes.

Durante a década seguinte, experiências clínicas adicionais e pesquisas forneceram novos insights sobre a resposta aos IBP's. Vários investigadores observaram que uma grande proporção de pacientes com sintomas e eosinofilia esofágica (≥ 15 eos/cga) respondeu ao tratamento com IBP em alta dose, mas não tinha apresentação clínica consistente com DRGE. Por causa disso, as diretrizes diagnósticas publicadas em 2011, 2013 e 2014 definiram uma nova condição denominada Eosinofilia Esofágica Responsiva ao IBP (PPI-REE). Pacientes com PPI-REE tinham sintomas de disfunção esofágica e ≥ 15 eos/cga na biópsia, mas obtiveram melhora ou resolução dos sintomas e da eosinofilia após um ciclo de IBP em altas doses. Nessas diretrizes, a PPI-REE não foi bem compreendida, mas EEo e DRGE ainda eram consideradas duas condições distintas.

No entanto, uma gama de pesquisas em andamento sugeriu que EEo e DRGE não eram necessariamente condições excludentes e, em vez disso, compartilhavam uma relação complexa (elas podem coexistir; EEo pode levar a refluxo secundário devido à diminuição da complacência esofágica ou dismotilidade; DRGE pode levar à diminuição da integridade da barreira epitelial, permitindo exposição a antígeno e subsequente eosinofilia). Além disso, uma série de estudos examinou as características clínicas, endoscópicas e histológicas iniciais (antes do ciclo de IBP) da EEo e PPI-REE, não encontrando fatores conclusivos que pudessem distinguir as duas. Condições atópicas concomitantes eram comuns em EEo e PPI-REE, fatores alérgicos e inflamatórios foram encontrados elevados em ambos e os perfis de expressão de RNA foram muito semelhantes entre as duas condições (e distintas da DRGE), com normalização após tratamento com esteróides tópicos ou restrição dietética, embora existissem algumas diferenças. Finalmente, vários mecanismos não-ácido mediados potenciais foram descritos que poderiam explicar a resposta ao IBP na PPI-REE. Assim, PPI-REE emergiu como um subtipo de EEo em alguns pacientes, e uma controvérsia se desenvolveu sobre se EEo e PPI-REE eram de fato a mesma condição; se PPI-REE era uma doença associada a alergia alimentar; se os IBP's devem ser considerados tratamento na EEo; e se o ciclo de IBP deve ser removido da diretriz de diagnóstico. No entanto, tomados em conjunto, esses novos avanços de pesquisa forneceram uma forte justificativa para a consideração da remoção do ciclo de IBP do algoritmo de diagnóstico da EEo.

A favor da manutenção do ciclo de IBP nos critérios diagnósticos pesavam o potencial em reduzir o número de endoscopias necessárias, a ajuda em tratar a DRGE concomitante e fornecer uma abordagem em etapas para o diagnóstico de EEo. A favor da eliminação do ciclo de IBP pesavam permitir a capacidade de discutir uma gama de terapias (por exemplo, algumas usadas para EEo clássica) sem comprometer os pacientes com um IBP desde o início, ajudar a conseguir um recrutamento mais amplo em ensaios clínicos e permitir o tratamento da eosinofilia esofágica com IBP independentemente da causa subjacente, removendo a resposta à medicação como critério diagnóstico.

Uma nova diretriz europeia sobre EEo publicada em 2017 sugeriu que PPI-REE e EEo estavam no mesmo espectro, e que os IBP's poderiam ser considerados um tratamento primário. No entanto, uma abordagem operacionalizada para o diagnóstico de EEo não foi apresentada. Para tratar dessas questões foi criada a Conferência AGREE (**A** working **G**roup on ppi-**REE**), que foi realizada em 6 de maio de 2017 em Chicago, IL, que culminou com a seguinte atualização:

Um enorme progresso foi feito na compreensão da EEo nas últimas duas décadas, abrangendo apresentação clínica, epidemiologia, genética, patogênese, tratamento e resultados. Com uma evolução tão rápida do conhecimento, os critérios diagnósticos também tiveram que evoluir. Embora EEo e DRGE fossem inicialmente consideradas distintas e separáveis ??por um teste com IBP, havia um reconhecimento crescente de que a relação era muito mais complexa, que elas podiam coexistir e que cada uma podia influenciar a outra. Com a identificação dos pacientes que responderam ao ciclo de IBP, inicialmente não era conhecido se a PPI-REE era um subtipo de EEo, uma manifestação atípica de DRGE ou uma entidade única. Agora, a evidência sugere que em muitos casos a PPI-REE é indistinguível da EEo, e os IBP's são melhor classificados como um tratamento para eosinofilia esofágica (que pode ser devido a EEo) do que como um critério diagnóstico. Esses critérios de consenso internacional atualizados (*AGREE Conference*) refletem esse conceito. À medida que o campo continua a se desenvolver e as questões de pesquisa identificadas durante esse processo são respondidas, os critérios irão evoluir novamente no contexto de novos dados e avanços.

• CARACTERIZAÇÃO ENDOSCÓPICA

A endoscopia tem um papel importante na avaliação da EEo, tanto em crianças como adultos. Achados endoscópicos característicos associados ao diagnóstico de EEo incluem anéis esofágicos fixos (traqueização), sulcos longitudinais, exsudatos (placas), estenoses e edema (diminuição da vasculatura). Em adultos, a sensibilidade relatada desses achados varia de 50% a 90%. Sensibilidades mais altas (> 90%) são relatadas em estudos retrospectivos e prospectivos usando apenas investigadores com maior experiência em EEo. Características esofágicas adicionais descritas em EEo incluem fragilidade da

mucosa (referida como um "esôfago de papel crepom") e esôfago de calibre estreito.

Embora não sejam critérios necessários para o diagnóstico de EEo, as alterações esofágicas identificadas endoscopicamente são comumente usadas por médicos como evidência de suporte para a doença. As características não são específicas para EEo, mas raramente são identificadas em outros distúrbios, como (DRGE), onde as erosões esofágicas são características. A avaliação endoscópica tem um papel potencial na avaliação da resposta ao tratamento da EEo. Ensaios clínicos prospectivos e randomizados demonstraram melhora significativa nas características esofágicas após uso de esteróides tópicos. Esses relatos apoiam o uso das características endoscópicas como um importante e objetivo resultado ao tratamento, análogo ao papel estabelecido na DRGE e nas Doenças Inflamatórias Intestinais. Um instrumento validado para avaliação das características esofágicas endoscopicamente identificadas na EEo era um pleito antigo dos consensos sobre o tema. [Dada essa necessidade, o EREFS \(Endoscopic Reference Score\) foi proposto por Hirano et al em 2013](#), com o objetivo de desenvolver e avaliar a concordância interobservador para um novo sistema de classificação para as características esofágicas primárias identificadas pelo endoscopia na EEo.

Em resumo, a classificação proposta e o sistema de gradação para a avaliação endoscópica das características esofágicas da EEo demonstrou concordância interobservador razoável, igual ou melhor do que a relatada para a classificação de Los Angeles, amplamente usada para DRGE. O uso de um sistema de classificação que incorpora as principais características da EEo e define graus específicos de gravidade das alterações tem valor potencial para comparação de pacientes entre médicos e investigadores e para a avaliação da resposta ao tratamento medicamentoso ou dietético.

• COMO REALIZAR AS BIÓPSIAS ESOFÁGICAS ?

Como as alterações inflamatórias na EEo são frequentemente variáveis e podem não estar presentes em todas as biópsias, recomenda-se ao menos que 6 (seis) biópsias sejam obtidas, no mínimo em dois locais diferentes no esôfago, geralmente nos terços distal e proximal do órgão. A sensibilidade diagnóstica aumenta com o número de fragmentos colhidos e é maximizada após a realização de seis biópsias.

As biópsias esofágicas devem ser direcionadas a áreas de anormalidade endoscópica, principalmente exsudatos brancos e sulcos longitudinais, que estão associados a maiores contagens de eosinófilos. As biópsias também devem ser feitas apesar de uma aparência endoscópica normal do esôfago, que foi relatada em até 10–32% dos pacientes adultos e pediátricos, respectivamente. As amostras de biópsia gástrica e duodenal devem ser obtidas conforme indicado clinicamente por sintomas, em decorrência de achados endoscópicos nestes órgãos ou quando houver alto índice de suspeita de um processo mucoso

patológico. Embora tais biópsias, na ausência de sintomas ou anormalidades endoscópicas, possuam baixo rendimento na identificação de outros distúrbios gastrointestinais eosinofílicos, ainda são obtidas rotineiramente na endoscopia pediátrica, conforme recomendações da especialidade.

A despeito da importância do EREFS, uma meta-análise dos achados endoscópicos da EEo, incluindo mais de 100 publicações, compreendendo um total de 4678 pacientes e 2742 controles, revelou que a sensibilidade, a especificidade e o valor preditivo desses achados isoladamente são insuficientes para o diagnóstico. Além disso, a aparência endoscópica do esôfago pode ser normal em 10% a 25% dos pacientes com EEo, o que deve motivar a realização das biópsias de forma sistemática em TODOS os casos suspeitos, independente de anormalidades presentes

Referências Bibliográficas

[Evan S. Dellon, Chris A. Liacouras, Javier Molina-Infante, Glenn T. Furuta et al. Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. *Gastroenterology* 2018;155:1022–1033.](#)

[Andrés Gómez-Aldana, Mario Jaramillo-Santos, Andrés Delgado, Carlos Jaramillo, Adán Lúquez-Mindiola. Eosinophilic esophagitis: Current concepts in diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol* 2019 August 28; 25\(32\): 4598-4613.](#)

[Lucendo et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterology Journal* 2017, Vol. 5\(3\) 335–358.](#)

[Hirano et al. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut* 2013;62:489–495.](#)

