



UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA (UFDPa)
CAMPUS MINISTRO REIS VELLOSO (CMRV)
CURSO DE MEDICINA

PETRUCIO AUGUSTO DOS SANTOS DANTAS

**A LINHA DO TEMPO DOS PRINCIPAIS MARCOS DA ESOFAGITE
EOSINOFÍLICA DOS SÉCULOS XX E XXI: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Parnaíba/PI

2025

PETRUCIO AUGUSTO DOS SANTOS DANTAS

**A LINHA DO TEMPO DOS PRINCIPAIS MARCOS DA ESOFAGITE
EOSINOFÍLICA DOS SÉCULOS XX E XXI: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao
Curso de Medicina da Universidade Federal do
Delta do Parnaíba – UFDPAr, como requisito
parcial para obtenção do título de Bacharel em
Medicina.

Orientador: Lucas Antonio Duarte Nicolau

Parnaíba/PI

2025

FICHA CATALOGRÁFICA
Universidade Federal do Delta do Parnaíba

D1921 Dantas, Petrucio Augusto dos Santos

A linha do tempo dos principais marcos da esofagite eosinofílica dos séculos XX e XXI: uma revisão integrativa [recurso eletrônico] / Petrucio Augusto dos Santos Dantas. – 2025.

40 p.

TCC (Bacharelado em Ciências Medicina) – Universidade Federal do Delta do Parnaíba, 2025.

Orientação: Prof. Lucas Antonio Duarte Nicolau.

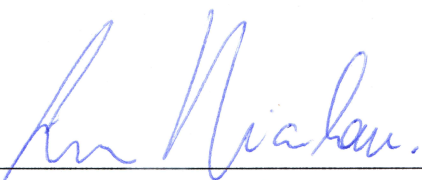
1. Esofagite eosinofílica. 2. Modelos biológicos. 3. Diagnóstico. 4. Tratamento. 5. Biomarcadores. 6. História natural da doença. I. Nicolau, Lucas Antonio Duarte. II. Título.

CDD: 617

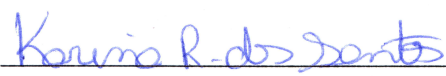
Elaborada por Adriana Luiza de Sousa Varão CRB-3/1493

ANEXO V
ATA DE DEFESA DO TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

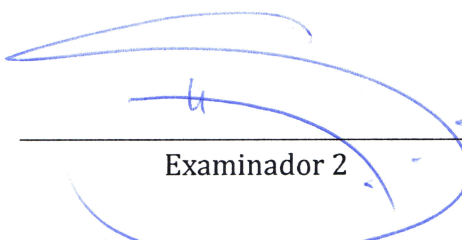
Ao(s) 02 dia(s) do mês de JULHO de 2025, às 20:05 horas, em sessão pública na sala 278 da UFDPAr, na presença da Banca Examinadora presidida pelo(a) professor(a) LUCAS ANTONIO DUARTE NICOLAU e compostas pelos examinadores: (1) KARINA RODRIGUES DOS SANTOS e (2) RAMONIL DE MOURA SANTOS o(a) aluno(a) PETRUCIO AUGUSTO DOS SANTOS DANTAS apresentou o Trabalho de Conclusão de Curso de Bacharelado em Medicina da UFDPAr-CMRV intitulado A linha do tempo dos principais marcos da esofagite eosinofílica do século XX e XXI: Uma revisão integrativa como requisito curricular indispensável à integralização do curso. A Banca Examinadora após reunião em sessão reservada deliberou e decidiu pela APROVAÇÃO do referido Trabalho de Conclusão de Curso, divulgando o resultado formalmente ao(a) aluno(a) e aos demais presentes, e eu na qualidade de presidente da Banca lavrei a presente ata que será assinada por mim, pelos demais componentes da Banca Examinadora e pelo(a) aluno(a) orientado(a).



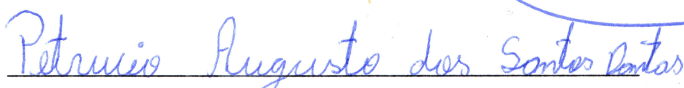
Orientador
Presidente da Banca



Examinador 1



Examinador 2



Orientando(a)

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao Prof. Lucas Antonio Duarte Nicolau, responsável pela orientação deste Trabalho de Conclusão de Curso (TCC).

Ao meu saudoso avô, Petrucio, que me ensinou o valor do esforço, da honestidade e do trabalho duro. Levo com imenso carinho tudo o que aprendi com o senhor.

Agradeço à Marlene e ao Ricardo, meus pais, pelo amor e carinho que sempre me dedicaram. Sem os senhores, minha formação não seria possível. Também ao meu querido irmão Jonas, por sempre me alegrar.

Agradeço ao Reginaldo, meu tio, pelas longas conversas e conselhos. Saiba que o senhor sempre clareou meus pensamentos.

Agradeço à Laura, minha namorada, por sua forma incrível de me encorajar a enfrentar os desafios do dia a dia. Saiba que, sem você, este trabalho não passaria apenas de simples ideias.

A todos os amigos, colegas, professores e pessoas que, mesmo não citados aqui, contribuíram para esta etapa da minha formação — meu muito obrigado.

RESUMO

A esofagite eosinofílica (EoE) é uma doença com elevada infiltração de eosinófilos na região da mucosa esofágica associado à disfagia em adultos e sintomas similares à doença do refluxo gastroesofágico em crianças. O trabalho tem por objetivo identificar e organizar uma linha do tempo com os principais marcos relacionados à esofagite eosinofílica, através das publicações mais citadas de 1964 a 2025. Foi realizada uma busca com a query na API do PubMed com a seguinte query: “(esophageal eosinophilia) OR (eosinophilic esophagitis)”, retornando 4875 artigos, para filtragem de dados foi utilizado o número de citações, obtidos da Europe PubMed Central, o número de citações foi considerado como marcador de impacto histórico, assim foram incluídos para a análise inicial os 2% dos artigos mais citados, totalizando 97 artigos. Com a aplicação dos critérios de exclusão, 25 artigos foram retirados. Após a leitura completa de todos os artigos foi visto a necessidade de acrescentar 5 artigos fora do escopo, assim totalizando 77 artigos. Os resultados evidenciaram avanços no diagnóstico como a necessidade de múltiplas biópsias, avanços na caracterização (consensos), avaliação funcional (EndoFLIP), endoscópica (EREFS) e histológica (EoEHSS). Além de avanços relacionados ao tratamento como as dietas de exclusão, fórmulas elementares, inibidores de bomba de prótons, corticoides e imunobiológicos. Também foi observado a evolução da esofagite eosinofílica, que inicialmente era uma doença inflamatória e passou a ser definida como uma doença mista, inflamatória e fibrótica. Entretanto, ainda é necessário o desenvolvimento de métodos de avaliação não invasivos, terapias antifibróticas e identificação de mais alérgenos ambientais provocadores de EoE.

Palavras-chave: esofagite eosinofílica; modelos biológicos; diagnóstico; tratamento; biomarcadores; história natural da doença.

ABSTRACT

Eosinophilic esophagitis (EoE) is a disease with high eosinophil infiltration in the esophageal mucosa, associated with dysphagia in adults and symptoms similar to gastroesophageal reflux disease in children. This work aims to identify and organize a timeline with the main milestones related to eosinophilic esophagitis, through the most cited publications from 1964 to 2025. A search was conducted using the PubMed API with the following query: “(esophageal eosinophilia) OR (eosinophilic esophagitis)”, returning 4875 articles. For data filtering, the number of citations was used, obtained from Europe PubMed Central. Citation count was considered as a marker of historical impact, and the top 2% most cited articles were included for initial analysis, totaling 97 articles. With the application of exclusion criteria, 25 articles were removed. After full reading of all articles, it was deemed necessary to add 5 articles outside the original scope, totaling 77 articles. The results showed diagnostic advances such as the need for multiple biopsies, advances in characterization (consensus), functional evaluation (EndoFLIP), endoscopic (EREFS), and histological (EoEHSS) assessments. In addition, there were advances related to treatment such as elimination diets, elemental formulas, proton pump inhibitors, corticosteroids, and biologics. The evolution of eosinophilic esophagitis was also observed, initially being an inflammatory disease and later becoming a mixed inflammatory and fibrotic disease. However, the development of non-invasive assessment methods, antifibrotic therapies, and identification of more environmental allergens triggering EoE is still necessary.

Keywords: eosinophilic esophagitis; biological models; diagnosis; treatment; biomarkers; natural history of the disease.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fluxograma do processo de triagem e seleção dos artigos da revisão	15
Figura 2 - Linha do tempo dos principais marcos históricos da EoE - Parte 1	32
Figura 3 - Linha do tempo dos principais marcos históricos da EoE - Parte 2	32

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Caracterização da EoE	16
Tabela 2 – Avaliação endoscópica, molecular e funcional da EoE	17
Tabela 3 – Patogênese da EoE	19
Tabela 4 – Uso de terapias alimentares na EoE	22
Tabela 5 – Uso de corticosteroides na EoE	24
Tabela 6 – Uso de IBPs na EoE	26
Tabela 7 – Uso de terapias biológicas na EoE	27
Tabela 8 – Uso de antileucotrienos na EoE	28
Tabela 9 – História natural e progressão clínica da EoE	28

LISTA DE ABREVIATURAS

API	Interface de Programação de Aplicações (do inglês <i>Application Programming Interface</i>)
APT	Teste de Contato atópico (do inglês <i>Atopy Patch Test</i>)
CAPN14	Gene da calpaína-14
CSV	Valores Separados por vírgulas (do inglês <i>Comma-Separated Values</i>)
DOI	Identificador de Objeto Digital (do inglês <i>Digital Object Identifier</i>)
DRGE	Doença do Refluxo Gastroesofágico;
DSG1	Desmogleína 1
EDA	Endoscopia Digestiva Alta
EDC	Complexo de Diferenciação Epidérmica (do inglês <i>Epidermal Differentiation Complex</i>);
EDP	Painel Diagnóstico de EoE (do inglês <i>EoE Diagnostic Panel</i>)
EndoFLIP	Sonda de Imagem Funcional Luminal (do inglês <i>Endoluminal Functional Lumen Imaging Probe</i>)
EoE	Esofagite Eosinofílica
EoEHSS	Sistema de Pontuação Histológica da Esofagite Eosinofílica (do inglês <i>Eosinophilic Esophagitis Histology Scoring System</i>)
EREFS	Escore de Referência Endoscópica (do inglês <i>Endoscopic Reference Score</i>)
EOS	Eosinófilos
GRADE	Sistema de Classificação da Qualidade da Evidência e Força de Recomendação (do inglês <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HES	Síndrome Hipereosinofílica (do inglês <i>Hypereosinophilic Syndrome</i>)
HPF	Campo de Grande Aumento (do inglês <i>High Power Field</i>)
IBPs	Inibidores da Bomba de Prótons;
IgE	Imunoglobulina E
IgG4	Subclasse de Imunoglobulina G
IL-4	Interleucina 4
IL-4Rα	Receptor alfa da Interleucina 4
IL-5	Interleucina 5
IL-13	Interleucina 13
OXA	Oxazolona

PDF	Formato de Documento Portátil (do inglês <i>Portable Document Format</i>)
PMID	Identificador do PubMed (do inglês <i>PubMed Identifier</i>)
PPI-REE	Esofagite Eosinofílica Responsiva ao Inibidor de Bomba de Próton (do inglês <i>Proton Pump Inhibitor-Responsive Esophageal Eosinophilia</i>)
QAX576	Nome experimental do anticorpo monoclonal anti-IL-13
R	Linguagem de Programação
SDS	Dodecil sulfato de sódio (do inglês <i>Sodium Dodecyl Sulfate</i>);
SFED	Dieta de Exclusão de Seis Alimentos (do inglês <i>Six-Food Elimination Diet</i>)
SPT	Teste de Puntura Cutânea (do inglês <i>Skin Prick Test</i>)
STAT6	Fator de transdução e ativação da transcrição 6 (do inglês <i>Signal Transducer and Activator of Transcription 6</i>);
TGF-β1	Fator de crescimento transformador beta 1 (do inglês <i>Transforming Growth Factor Beta 1</i>);
Th2	Linfócitos T auxiliares Tipo 2 (do inglês <i>T-helper 2</i>)
TLR3	Receptor Toll-Like 3 (do inglês <i>Toll-Like Receptor 3</i>)
TSLP	Linfopoetina Estromal do Timo (do inglês <i>Thymic Stromal Lymphopoietin</i>);
TSLPR	Receptor da TSLP (do inglês <i>Thymic Stromal Lymphopoietin Receptor</i>)
Xp22.3	Região pseudoautossômicas dos cromossomos sexual X
Yp11.3	Região pseudoautossômica do cromossomo sexual Y

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVOS	13
2.1	Objetivo geral	13
2.2	Objetivos específicos	13
3	METODOLOGIA	14
3.1	Tipo de estudo e delineamento	14
3.2	Estratégia de busca e extração de dados	14
3.3	Seleção dos artigos mais relevantes	14
4	RESULTADOS	16
4.1	Avanços históricos na caracterização da EoE	16
4.2	Avanços na avaliação endoscópica, histológica, molecular e funcional da EoE	17
4.3	Avanços na compreensão da patogênese da EoE	19
4.4	Avanços nas estratégias terapêuticas e manejo clínico	22
4.4.1	Terapias alimentares	22
4.4.2	Corticosteróides	24
4.4.3	Inibidores de bomba de prótons	26
4.4.4	Terapias biológicas	27
4.4.5	Antileucotrienos	28
4.5	História natural e progressão clínica da EoE	28
5	DISCUSSÃO	30
5.1	Limitações do estudo	32
6	CONCLUSÃO	33
	REFERÊNCIAS	34

1 INTRODUÇÃO

A esofagite eosinofílica (EoE) é uma condição inflamatória crônica e imunomediada do esôfago, caracterizada pela elevada infiltração eosinofílica local e sintomas relacionados a disfunção esofágica (Liacouras *et al.*, 2011; Dellon *et al.*, 2018). Essa desordem foi descrita como uma entidade clínica distinta, pela primeira vez, por Attwood *et al.* (1993). Desde então é alvo de cada vez mais estudos.

A EoE apresenta sintomas variados conforme a faixa etária: em crianças, são frequentes a recusa alimentar, vômitos, regurgitação e retardo no crescimento. Enquanto no adulto predomina a disfagia (Furuta *et al.*, 2007). Como é uma doença localizada no esôfago, sua avaliação se dá principalmente com EDA (endoscopia digestiva alta), entretanto as alterações estruturais presentes na EoE são inespecíficas, não permitindo diagnóstico apenas por esse exame (Liacouras *et al.*, 2011).

O diagnóstico é feito com associação de sintomas clínicos e achados histológicos, compatíveis com pelo menos 15 eosinófilos por campo de grande aumento (eos/HPF) (Dellon *et al.*, 2018). Seu tratamento inclui dietas elementares, dietas exclusivas, corticosteroides (tópicos ou sistêmicos), inibidores de bomba de prótons (IBPs) e imunobiológicos (Lucendo *et al.*, 2017).

O presente estudo propõe uma revisão dos artigos mais citados entre os anos de 1964 a 2025, com foco na identificação dos principais marcos históricos que evidenciam a doença, desde os primeiros relatos clínicos até sua consolidação diagnóstica, fisiopatologia e tratamento. Assim, busca-se organizar o conhecimento existente e facilitar futuras investigações sobre essa doença.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Identificar e descrever os principais marcos cronológicos da esofagite eosinofílica.

2.2 Objetivos específicos

- Identificar e descrever os principais avanços históricos na caracterização da EoE;
- Identificar e descrever avanços na avaliação endoscópica, histológica, molecular e funcional da EoE;
- Identificar e descrever avanços na compreensão da fisiopatologia da EoE
- Identificar e descrever avanços terapêuticos da EoE;
- Identificar e descrever a história natural e progressão clínica da EoE;
- Identificar modelos experimentais que mimetizam a EoE em abordagens in vivo e in vitro.

3 METODOLOGIA

3.1 Tipo de estudo e delineamento

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, cujo objetivo foi identificar e descrever os principais marcos históricos e avanços científicos relacionados à esofagite eosinofílica, no período compreendido entre 1964 e 2025.

3.2 Estratégia de busca e extração dos dados

A busca dos artigos foi realizada na base de dados do PubMed e Europe PubMed Central (Europe PubMed), por meio de consulta a API (interface de programação de aplicações). A requisição foi realizada em 16 de março de 2025, utilizando a seguinte query: “(esophageal eosinophilia) OR (eosinophilic esophagitis)”, retornando 4.875 artigos.

Tanto para busca como para a extração de dados foi utilizado o programa R, primeiro utilizou-se a biblioteca rentrez (API do PubMed) para extrair os PMID (identificador de artigo do PubMed) dos artigos retornados da query citada acima. Posteriormente com base nesses identificadores, foram recuperadas as seguintes informações complementares por meio da biblioteca europepmc (API da Europe PubMed): título, autores, ano de publicação, DOI, resumo e número total de citações. Todos os dados foram organizados e armazenados em um arquivo CSV para posterior filtragem e análise.

3.3 Seleção dos artigos mais relevantes

A seleção inicial considerou o número de citações como indicador de impacto histórico. Assim, foram incluídos os 2% de artigos mais citados entre os 4.875 recuperados, totalizando 97 artigos inicialmente elegíveis. A filtragem foi realizada por meio das bibliotecas dplyr e readr da linguagem R, totalizando 97 artigos inicialmente elegíveis. Os dados foram organizados em um novo arquivo CSV para a etapa de análise.

3.4 Triagem e critérios de exclusão

Após a extração dos dados, foi gerado automaticamente um conjunto de relatórios em formato PDF, contendo título, autores, ano de publicação, DOI, resumo e número total de citações de cada artigo, por meio de um script em linguagem R utilizando as bibliotecas dplyr e rmarkdown.

Com base nesses relatórios, iniciou-se a triagem por título, resumo e texto completo. Também foi realizada uma busca ativa do texto completo por meio do DOI no PubMed para leitura completa dos artigos. A exclusão foi aplicada nos seguintes casos:

- Artigos que não abordavam diretamente a esofagite eosinofílica;
- Trabalhos sem contribuições inovadoras para o entendimento da EoE em termos de diagnóstico, fisiopatologia e manejo;
- Publicações em idiomas diferentes do inglês;
- Trabalhos sem texto completo.

Ao final da triagem, 25 artigos foram excluídos, resultando em uma amostra de 72 estudos. Esses artigos foram organizados e analisados de acordo com os eixos temáticos definidos: diagnóstico, patogênese, avaliação (histológica, endoscópica, molecular e funcional), estratégias terapêuticas e história natural da doença

Posteriormente, embora não atendessem os critérios iniciais de inclusão, mais 5 artigos foram acrescentados para leitura e discussão, devido a sua importância à contextualização da medicina experimental.

O processo de seleção dos artigos podem ser visto no fluxograma a seguir:

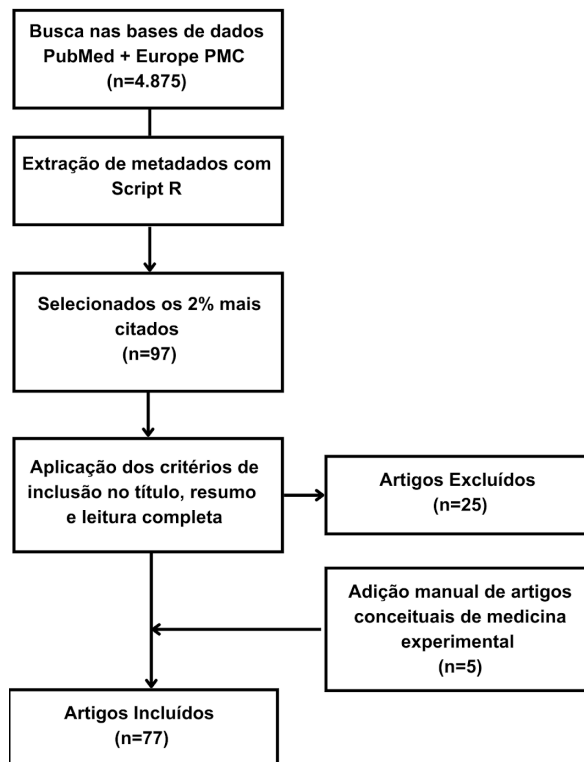


Figura 1 - Fluxograma do processo de triagem e seleção dos artigos da revisão
Fonte: elaborado pelo autor (2025)

4 RESULTADOS

4.1 Avanços históricos na caracterização da EoE

Tabela 1 – Caracterização da EoE

Ano	Autor(es)	Principais avanços na caracterização da EoE
1978	Landres; Kuster; Strum.	Segundo caso descrito de eosinofilia esofágica, interpretado como manifestação de gastroenterite eosinofílica.
1993	Attwood <i>et al.</i>	Primeira descrição da EoE como entidade distinta, caracterizada por disfagia, eosinofilia esofágica persistente e ausência de sinais de DRGE. Propôs corticoides como tratamento potencial.
2007	Furuta <i>et al.</i>	Primeiro consenso formal da EoE. Definiu critérios diagnósticos (≥ 15 eos/HPF), exclusão de DRGE e terapias como dieta de eliminação e corticoides tópicos.
2011	Liacouras <i>et al.</i>	Adotou oficialmente o termo EoE e reforçou EoE como doença imunomediada. Estabeleceu critérios diagnósticos com exclusão sistemática de outras causas e orientações práticas para manejo clínico.
2013	Dellon <i>et al.</i>	Diferenciou EoE da eosinofilia responsiva a IBPs (PPI-REE), recomendou múltiplas biópsias e reforçou necessidade de terapias contínuas e seguimento de longo prazo.
2017	Lucendo <i>et al.</i>	Consolidou as diretrizes com metodologia GRADE e consenso multidisciplinar. Recomendou ≥ 6 biópsias e integrou dados epidemiológicos ao manejo clínico.
2018	Dellon <i>et al.</i>	Removeu a necessidade de teste com IBPs como critério diagnóstico, integrando a resposta ao tratamento com IBP ao espectro da EoE.

Fonte: elaborado pelo autor (2025)

Os estudos descritos na tabela 1 mostram a evolução progressiva na caracterização da EoE. O reconhecimento da condição começou com relatos isolados como o de Landres, Kuster, Strum (1978) que descreveram um caso com infiltração eosinofílica associada a sintomas motores. Porém foi somente 25 anos depois que Attwood *et al.* (1993) descreveram pela primeira vez a condição como uma doença única, caracterizada pela disfagia e alta eosinofilia esofágica persistente.

A consolidação do termo “esofagite eosinofílica” na época pela acrônimo “EE”, ocorreu com o primeiro consenso internacional, Furuta *et al.* (2007) formularam o diagnóstico com base na histologia (≥ 15 eos/HPF) e exclusão de DRGE por meio do teste terapêutico com IBP. Além de definir as principais recomendações terapêuticas como dietas e corticoides. Posteriormente, o consenso de Liacouras *et al.* (2011) padronizou o uso do acrônimo “EoE”, ao mesmo tempo em que manteve a exclusão do diagnóstico em pacientes que respondessem ao tratamento com IBPs, categoria denominada de PPI-REE (Esofagite Eosinofílica Responsiva ao IBP, do inglês, *Proton Pump Inhibitor–Responsive Esophageal Eosinophilia*).

Iniciou-se, então, uma nova fase na compreensão diagnóstica da EoE, impulsionada pelo trabalho de Dellon *et al.* (2013), que apesar de considerar a PPI-REE como entidade distinta, reconhece suas semelhanças com a EoE. O consenso europeu de Lucendo *et al.* (2017) recomendou a realização de pelo menos seis biópsias esofágicas e reconheceu a PPI-REE como fenótipo da EoE.

Essa transição conceitual foi consolidada com a publicação da atualização liderada por Dellon *et al.* (2018), que removeu de uma vez por todas a resposta ao IBP como critério de exclusão da EoE. Essa mudança representa um marco na abordagem moderna da doença, que passou a reconhecer a heterogeneidade de suas manifestações clínicas.

4.2 Avanços na avaliação endoscópica, histológica, molecular e funcional da EoE

Tabela 2 –Avaliação endoscópica, molecular e funcional da EoE

(continua)

Ano	Autor(es)	Avanços históricos nos achados endoscópicos, histológicos, moleculares e funcionais da EoE
2003	Croese <i>et al.</i>	Descreveram sulcos e anéis como achados sentinela da EoE em adultos, frequentemente negligenciados à época, e alertaram para falhas diagnósticas com biópsias únicas devido à variabilidade eosinofílica, associando o atraso no diagnóstico à formação de estenoses esofágicas.
2004	Potter <i>et al.</i>	Refinou os achados estruturais da EoE em 29 adultos, descrevendo esôfago de pequeno calibre, estenose proximal, anéis/corrugações e vesículas esbranquiçadas. Mostrou maior sensibilidade da endoscopia em relação à esofagografia e defendeu biópsias mesmo sem inflamação visível.
2005	Desai <i>et al.</i>	Detectou alta prevalência de EoE não reconhecida em adultos com impactação alimentar, associando eosinofilia ≥ 20 eos/HPF a sulcos, exsudatos, estenoses proximais e esôfago de pequeno calibre.
2006	Gonsalves <i>et al.</i>	Demonstrou grande variabilidade histológica intraesofágica na EoE e estabeleceu que ≥ 5 biópsias são necessárias para alcançar 100% de sensibilidade diagnóstica. Reforçando a importância de múltiplas biópsias, inclusive em mucosa endoscopicamente normal.
2011	Kwiatek <i>et al.</i>	Validaram o EndoFLIP como método funcional para medir a distensibilidade esofágica, evidenciando sua redução significativa na EoE. A distensibilidade não se correlacionou com eosinofilia ou achados endoscópicos, sugerindo ser marcador de remodelamento estrutural independente da inflamação.
2011	Blanchard <i>et al.</i>	Analizou o perfil inflamatório local da EoE em grande coorte, demonstrando alta expressão de IL-13, IL-5 e eotaxina-3 no esôfago, mas não no sangue. Testou um painel diagnóstico com 8 citocinas séricas, que obteve sensibilidade de 61% e especificidade de 71%, reforçando a limitação dos biomarcadores sistêmicos.
2013	Wen <i>et al.</i>	Desenvolveu um teste molecular com 96% de sensibilidade e 98% de especificidade, capaz de diagnosticar EoE, diferenciar de DRGE, prever recaídas e monitorar a atividade inflamatória, mesmo com biópsias únicas ou ambíguas.

Tabela 2 –Avaliação endoscópica, molecular e funcional da EoE

(conclusão)

Ano	Autor(es)	Avanços históricos nos achados endoscópicos, histológicos, moleculares e funcionais da EoE
2013	Hirano <i>et al.</i>	Desenvolveu e validou o sistema EREFS (Endoscopic Reference Score), primeiro escore padronizado e validado para classificação dos achados endoscópicos da EoE (anéis, sulcos, exsudatos, edema e estenose), com boa concordância interobservador e aplicabilidade prática no diagnóstico, avaliação da gravidade e seguimento da doença.
2017	Collins <i>et al.</i>	Desenvolveram o EoEHSS, escore que avalia grau e extensão de 8 alterações histológicas estruturais e inflamatórias. Demonstrou maior capacidade que a contagem de eosinófilos para diferenciar pacientes tratados e não tratados, sendo útil no diagnóstico, monitoramento e avaliação da resposta terapêutica.

Fonte: elaborado pelo autor (2025)

Os estudos descritos na tabela 2 evidenciam avanços na avaliação endoscópica, histológica, molecular e funcional da EoE. Croese *et al.* (2003) descreveram sulcos mucosos e anéis concêntricos, como achados endoscópicos sentinelas da EoE em adultos. Eles alertaram para a frequente negligência desses achados, o que contribuía para o atraso no diagnóstico. Enquanto isso, Potter *et al.* (2004) mostrou a necessidade de biópsias mesmo na ausência de inflamação visível. Em 2005, Desai *et al.* (2005) demonstraram alta prevalência de EoE em adultos com impactação alimentar, sendo responsável por 50% dos casos no estudo. Esses autores destacaram a necessidade de biópsia esofágica na população de adultos com disfagia.

Em 2006, Gonsalves *et al.* (2006) perceberam variabilidade na quantidade de eosinófilos entre as biópsias de diferentes segmentos do esôfago na EoE. E após análise definiram a necessidade de pelo menos cinco biópsias, obtidas de diferentes segmentos do esôfago para garantir sensibilidade de 100%.

Em 2011, Kwiatek *et al.* (2011) propuseram o uso do EndoFLIP como ferramenta capaz de verificar objetivamente a distensibilidade esofágica em pacientes com EoE. O estudo demonstrou redução na distensibilidade e complacência dos esôfagos de pacientes com EoE em comparação com pacientes sem patologias. Os autores sugerem que este dispositivo pode no futuro orientar estratégias terapêuticas, como dilatação ou tratamento antifibrótico.

Ainda no mesmo ano, Blanchard *et al.* (2011) tentaram um painel experimental com 8 biomarcadores séricos para o diagnóstico da EoE. Infelizmente, o estudo resultou apenas em 61% de sensibilidade e 71% de especificidade. Confirmando a natureza inflamatória local da EoE e reforçando a necessidade de biópsias para confirmação diagnóstica.

Dois anos depois, Wen *et al.* (2013) testaram um painel diagnóstico molecular baseado na expressão de 94 genes relacionados à EoE, denominado EoE Diagnostic Panel (EDP). O

EDP atingiu 96% de sensibilidade e 98% de especificidade, além de conseguir identificar atividade inflamatória mesmo em amostras com biópsias únicas ou limítrofes e prever recaídas antes do retorno dos sintomas. Ainda no mesmo ano, Hirano *et al.* (2013) desenvolveram o EREFS (*Endoscopic Reference Score*), primeiro sistema padronizado de classificação e gradação dos achados endoscópicos na EoE, incluindo anéis, sulcos, exsudatos, edema e estenoses.

Por fim, Collins *et al.* (2017) desenvolveram o EoEHSS (*Eosinophilic Esophagitis Histology Scoring System*), um escore que avalia oito alterações histológicas da mucosa esofágica, atribuindo notas separadas para grau (intensidade) e estágio (extensão) de cada achado. O sistema mostrou-se mais sensível do que a contagem isolada de eosinófilos para distinguir pacientes tratados e não tratados, inclusive ao identificar alterações estruturais persistentes em biópsias com 0 eos/HPF, como fibrose da lâmina própria e espaços intercelulares dilatados.

4.3 Avanços na compreensão da patogênese da EoE

Tabela 3 – Patogênese da EoE

(continua)

Ano	Autor(es)	Principais descobertas sobre a patogênese da esofagite eosinofílica
2001	Mishra <i>et al.</i>	Estabeleceu modelo experimental em camundongos para EoE induzida por aeroalérgenos, demonstrando a ligação entre inflamação respiratória e esofágica, com papel central da IL-5.
2001	Straumann <i>et al.</i>	Em humanos, demonstrou-se por imuno-histoquímica que a EoE é mediada por uma resposta Th2, com aumento de IL-5, mastócitos e eosinófilos na mucosa esofágica.
2002	Mishra <i>et al.</i>	Em camundongos, demonstrou que IL-5 é necessária e suficiente para induzir eosinofilia esofágica, com participação parcial da eotaxina.
2003	Mishra; Rothenberg	Mostraram que a IL-13 induz EoE em modelo murino via IL-5, eotaxina-1 e STAT6, reforçando a conexão entre vias alérgicas pulmonares e inflamação esofágica.
2006	Blanchard <i>et al.</i>	Em humanos, identificou uma assinatura genética exclusiva da EoE e apontou a eotaxina-3 como principal molécula envolvida no recrutamento de eosinófilos para o esôfago.
2007	Blanchard <i>et al.</i>	Mostrou, em células epiteliais humanas in vitro, que a IL-13 induz a produção de eotaxina-3 via STAT6 e que esse processo inflamatório é reversível com corticoides.
2007	Aceves <i>et al.</i>	Primeiro estudo a demonstrar remodelamento estrutural significativo na EoE pediátrica (ativação da via do TGF- β 1/SMAD2/3).
2008	Blanchard <i>et al.</i>	Mostrou que a periostina, estimulada por IL-13, ajuda os eosinófilos a se fixarem no esôfago, intensificando a inflamação da EoE.

Tabela 3 – Patogênese da EoE

(conclusão)

Ano	Autor(es)	Principais descobertas sobre a patogênese da esofagite eosinofílica
2008	Mishra <i>et al.</i>	Mostrou que a IL-5 é capaz de induzir diretamente o remodelamento estrutural do esôfago, como fibrose e espessamento epitelial, em modelos animais.
2010	Rothenberg <i>et al.</i>	Em humanos, identificou o locus genético 5q22 como fator de risco para EoE pediátrica, associando variantes nesse local à superexpressão do gene TSLP no esôfago e à ativação da resposta alérgica Th2.
2010	Blanchard <i>et al.</i>	Mostrou que a IL-13, uma citocina inflamatória chave da EoE, reduz a expressão de genes da barreira epitelial como filagrina e involucrina, indicando que o dano tecidual pode começar mesmo antes da chegada dos eosinófilos.
2010	Sherrill <i>et al.</i>	Confirmou a associação do TSLP e identificou variantes no gene do receptor TSLPR ligadas à EoE. Sugeriu que a maior prevalência da doença em homens pode estar relacionada à localização do TSLPR na região pseudoautossômica Xp22.3 e Yp11.3.
2010	Abonia <i>et al.</i>	Mostrou que há aumento do número de mastócitos e que provavelmente eles participam ativamente da inflamação da EoE, sugerindo um novo alvo terapêutico.
2010	Aceves <i>et al.</i>	Mostrou que os mastócitos infiltram a musculatura esofágica na EoE e aumentam sua contratilidade via TGF- β 1, associando os mastócitos diretamente a inflamação à disfunção motora e disfagia.
2013	Noti <i>et al.</i>	Mostrou que o TSLP ativa basófilos que intensificam a EoE em modelo animal.
2014	Clayton <i>et al.</i>	Mostrou que a EoE em adultos pode estar associada a IgG4, e não a IgE, indicando um mecanismo imunológico distinto e explicando a falha terapêutica do anti-IgE omalizumabe.
2014	Kottyan <i>et al.</i>	Identificou o gene CAPN14 como novo locus de risco da EoE, regulado por IL-13 e expresso predominantemente no esôfago, explicando a especificidade tecidual da inflamação.
2014	Sherrill <i>et al.</i>	Mostrou que a perda da proteína DSG1, causada pela IL-13, fragiliza a barreira epitelial do esôfago e ativa genes inflamatórios como o periostina, agravando a inflamação da EoE.
2018	O'Shea <i>et al.</i>	Propôs um modelo fisiopatológico completo da EoE, iniciando com alarminas como TSLP, IL-33 e IL-25, e integrando fatores genéticos, epiteliais e Th2, com destaque para alvos terapêuticos como IL-13, IL-4R α e TSLP.

Fonte: elaborado pelo autor (2025)

Os estudos expostos na tabela de número 3 marcam as descobertas sobre a fisiopatologia da EoE. Primeiro, Mishra *et al.* (2001) estabeleceram um modelo experimental em camundongos, por meio da repetida exposição de aeroalérgenos via intranasal induziram a eosinofilia esofágica. No ano seguinte, o estudo de Mishra *et al.* (2002) demonstrou em modelos animais, que a IL-5 sozinha podia ser suficiente para provocar eosinofilia esofágica.

Enquanto isso, o estudo de Straumann *et al.* (2001) também associou a EoE a uma resposta imune do tipo Th2, pois em biópsias da mucosa esofágica observou citocinas e

células característica da resposta Th2 como os mastócitos, linfócitos T, eosinófilos e a citocina IL-5.

O papel de outras citocinas foi observado quando Mishra e Rothenberg (2003) realizaram um experimento com IL-13 em camundongos. A partir da administração intratraqueal de IL-13, observaram que essa citocina induz inflamação esofágica com acúmulo de eosinófilos, caracterizando portanto, um quadro semelhante ao encontrado na EoE humana. Mais tarde, Blanchard *et al.* (2006) observaram em pacientes humanos uma assinatura genética exclusiva da EoE, que pouco se modifica na presença ou não de outras condições atópicas. Destacando-se a expressão aumentada de eotaxina-3, principal agente quimiotático da EoE.

No próximo ano, em um modelo *in vitro*, Blanchard *et al.* (2007) demonstraram que a IL-13 induz a expressão da eotaxina-3 por meio da ativação da via de sinalização do fator de transcrição 6 (STAT6). E que essa via era reversível com o uso de glicocorticoides. Ainda no mesmo período, Aceves *et al.* (2007) demonstraram um processo ativo de remodelamento fibrótico ao identificar o aumento da expressão de TGF- β 1 (*transforming growth factor beta 1*) em crianças.

No ano seguinte, Blanchard *et al.* (2008) demonstraram que as citocinas IL-13 e TGF- β induzem o aumento da expressão de periostina no esôfago, proteína que facilita a retenção de eosinófilos no epitélio. Ainda no mesmo ano, Mishra *et al.* (2008) observaram em modelos com camundongos, que a IL-5 em conjunto dos eosinófilos é capaz de induzir remodelamento do esôfago, caracterizado por acúmulo de colágeno na mucosa e na lâmina própria, e aumento no número de células.

Rothenberg *et al.* (2010) e Sherrill *et al.* (2010) descreveram que o locus genético 5q22 está associado à susceptibilidade à esofagite eosinofílica, especialmente em pacientes pediátricos. As análises revelaram a superexpressão do gene do TSLP (*thymic stromal lymphopoietin*), localizado nesse locus. A TSLP é uma citocina produzida por células epiteliais, inclusive as presentes no esôfago, que atua estimulando células dendríticas a induzirem a diferenciação de linfócitos T auxiliares do tipo Th2, promovendo a produção de IL-4, IL-5 e IL-13. Também foi sugerido que sua expressão pode ser ativada por receptores da imunidade inata, como o TLR3. Além disso, os autores identificaram variantes no gene do receptor da TSLP (TSLPR), localizado na região pseudoautosômica dos cromossomos Xp22.3 e Yp11.3, o que pode ajudar a explicar a maior prevalência de EoE no sexo masculino. Posteriormente, Noti *et al.* (2013) demonstraram, em modelo animal, que o eixo

TSLP-basófilo é essencial para o desenvolvimento da EoE, dando importância a outras células que não os eosinófilos.

Abonia *et al.* (2010) demonstraram que os mastócitos estão presentes em maior número na mucosa esofágica de pacientes com EoE, frequentemente em estado de degranulação, o que pode sugerir participação ativa na inflamação esofágica. Enquanto isso, Aceves *et al.* (2010b) identificaram mastócitos infiltrando também na camada de músculo liso esofágico, onde produzem TGF- β 1, um fator que nesse estudo foi associado ao aumento da contratilidade muscular. Associado os mastócitos à disfunção motora esofágica e ao sintoma de disfagia. Já Blanchard *et al.* (2010) demonstraram que a IL-13 reduz a expressão de genes do complexo de diferenciação epitelial (EDC), como filagrina e involucrina. Essa alteração compromete a barreira epitelial do esôfago.

A hipótese que a EoE fosse mediada por IgE em adultos foi questionada pelo estudo de Clayton *et al.* (2014), quando observou aumento de IgG4 nos tecidos de pacientes com EoE, sugerindo um mecanismo imunológico distinto. Além disso, observou que dietas baseadas em SPT e SPT e o uso do anticorpo monoclonal anti-IgE (omalizumabe) não trazia benefícios nem clínicos e nem histológicos.

O estudo de Kottyan *et al.* (2014) mostrou que o gene CAPN14, localizado no locus 2p23, pode ter relação com a EoE. Esse gene pode ser regulado por IL-13 e é responsável pela formação protease chamada calpaína 14, sendo um possível meio de destruição da barreira esofágica. Ainda em 2014, Sherrill *et al.* (2014) demonstraram que a IL-13 reduz a expressão da proteína DSG1 (desmogleína-1) na mucosa esofágica, proteína essencial para adesão celular. Por fim, em 2018, O'Shea *et al.* (2018) em sua revisão propuseram um modelo fisiopatológico que se iniciava pela ativação epitelial via TSLP e que seria sustentado por respostas imunes Th2 e suas alterações no epitélio esofágico.

4.4 Avanços nas estratégias terapêuticas e manejo clínico

4.4.1 Terapias alimentares

Tabela 4 – Uso de terapias alimentares na EoE

(continua)

Ano	Autor(es)	Descobertas relacionadas às terapias alimentares na EoE
1995	Kelly <i>et al.</i>	Demonstrou que sintomas e inflamação esofágica atribuídos à DRGE em crianças podiam, na verdade, ser causados por hipersensibilidade alimentar, revertendo com dieta de fórmula à base de aminoácidos e retornando os sintomas com a reintrodução alimentar.

Tabela 4 – Terapias alimentares na EoE

(conclusão)

Ano	Autor(es)	Descobertas relacionadas às terapias alimentares na EoE
2002	Spergel <i>et al.</i>	Demonstrou que testes alérgicos cutâneos (skin prick tests e atopy patch test) identificaram alimentos desencadeantes da EoE, facilitando dietas terapêuticas individualizadas em pacientes pediátricos.
2003	Markowitz <i>et al.</i>	Maior estudo até então a demonstrar eficácia da dieta elementar na EoE pediátrica, com critérios diagnósticos rigorosos e remissão clínica e histológica.
2005	Spergel <i>et al.</i>	Usou testes cutâneos (SPT + APT) para guiar dietas individualizadas, com remissão clínica e histológica em 77% dos pacientes com EoE pediátrica.
2006	Kagalwalla <i>et al.</i>	Introduziu a SFED, excluindo leite de vaca, soja, trigo, ovo, amendoim e frutos do mar, com remissão clínica e histológica em 74% das crianças com EoE.
2012	Gonsalves <i>et al.</i>	Testou a SFED em adultos, com remissão clínica em 94% e histológica (<5 eos/HPF) em 64%. O leite e o trigo foram os principais gatilhos na reintrodução alimentar.
2012	Spergel <i>et al.</i>	Comparou SPT, APT e SFED em crianças com EoE e mostrou que adicionar a exclusão empírica do leite aos testes (SPT + APT) elevou a remissão para 77%, destacando o leite como principal gatilho mesmo com testes negativos.
2013	Lucendo <i>et al.</i>	Validou a SFED em adultos com 73,1% de remissão. Mostrou que testes alérgicos (SPT e IgE) não preveem bem os gatilhos alimentares, e que a dieta SFED sustentou a remissão por até 3 anos.
2014	Arias <i>et al.</i>	Realizou meta-análise com 1317 pacientes e mostrou que a dieta elementar induz remissão em 90,8%, a SFED em 72,1% e as dietas guiadas por testes alérgicos apenas em 45,5%, destacando sua baixa acurácia.

Fonte: elaborado pelo autor (2025)

Os estudos presentes na tabela 4 demonstram como a dieta se tornou uma estratégia terapêutica em pacientes com EoE. Inicialmente, Kelly *et al.* (1995) mostraram o uso de uma fórmula a base de aminoácidos, em uma população de pacientes com DRGE refratária a IBPs e com elevada infiltração de eosinófilos no esôfago, obtendo melhora clínica e histológica. Posteriormente, Markowitz *et al.* (2003) confirmaram esses resultados em uma população com mais pacientes.

Já Spergel *et al.* (2002, 2005) utilizaram os testes cutâneos SPT (*skin prick test*) e APT (*atopy patch test*) como ferramenta para excluir alimentos sensibilizados da dieta de pacientes com EoE, obtendo melhora clínica e histológica.

O estudo de Kagalwalla *et al.* (2006) testou uma dieta baseada na exclusão dos seis principais alimentos alérgenos pediátricos (leite de vaca, soja, trigo, ovo, amendoim e frutos do mar), essa dieta ficou conhecida como SFED (*six food elimination diet*). O estudo resultou em uma taxa de 74% de melhora histológica e 97% de melhora sintomática na população estudada, com a vantagem de ser mais barata, rápida e com melhor adesão, em comparação à

dieta elementar. Mais tarde, Gonsalves *et al.* (2012) confirmaram resultados semelhantes em adultos.

Spergel *et al.* (2012b) compararam a SFED com dietas guiadas por SPT e APT, em crianças. Ambas as abordagens mostraram-se eficazes, com taxas semelhantes de remissão histológica, em torno de 53%, demonstrando que tanto a SFED quanto a dieta guiada por testes são opções viáveis no manejo da EoE.

Novas comparações entre a SFED e dietas orientadas por SPT foram realizadas, agora em adultos. Sabendo disso, Lucendo *et al.* (2013) conseguiram demonstrar que 73% dos pacientes adultos com esofagite eosinofílica alcançaram remissão histológica com a SFED. Entretanto, os testes alérgicos cutâneos (SPT) apresentaram baixa sensibilidade (22,8%) e especificidade moderada (78,9%), sendo considerados então, resultados pouco confiáveis para identificar os alimentos desencadeantes da doença nessa população.

Diante das variações presentes nos resultados das dietas, o estudo de Arias *et al.* (2014), buscou realizar uma metanálise para comparar a eficácia das principais estratégias alimentares no tratamento da EoE, podendo oferecer dados úteis para a prática clínica. A maior taxa de remissão histológica (90,8%) foi por meio da dieta elementar, a outra taxa de 72,1% foi pela dieta de exclusão de seis alimentos (SFED). Por outro lado, as dietas guiadas por testes alérgicos demonstraram baixa acurácia e alta heterogeneidade entre os estudos.

4.4.2 Corticosteroides

Tabela 5 – Uso de corticosteroides na EoE

(continua)

Ano	Autor(es)	Descobertas relacionadas ao uso de corticosteroides na EoE
1998	Liacouras <i>et al.</i>	Demonstrou que metilprednisolona oral (1,5 mg/kg/dia) promove remissão histológica em 95% e melhora clínica em 95% (65% assintomáticos, 30% com melhora) na população pediátrica.
1998	Faubion <i>et al.</i>	Estudo com 4 pacientes pediátricos com EoE, que receberam corticoide inalatório deglutido (beclometasona e fluticasona), resultando em melhora clínica em todos os casos.
2002	Teitelbaum <i>et al.</i>	Demonstrou que a fluticasona tópica é eficaz no tratamento da EoE pediátrica refratária a IBPs, promovendo melhora clínica e redução significativa da inflamação esofágica em 11 pacientes que completaram o protocolo de tratamento.
2004	Noel <i>et al.</i>	Demonstrou eficácia da fluticasona deglutida na EoE pediátrica (90% de resposta), com melhor resposta em pacientes não alérgicos.

Tabela 5 – Uso de corticosteroides na EoE

(conclusão)

Ano	Autor(es)	Descobertas relacionadas ao uso de corticosteroides na EoE
2006	Konikoff <i>et al.</i>	Primeiro ensaio clínico randomizado com fluticasona deglutida em crianças com EoE, com remissão histológica em 50% dos casos. A resposta foi maior em não alérgicos, especialmente no esôfago proximal (88% vs 33%) e também no distal (71% vs 30%).
2006	Remedios <i>et al.</i>	Caracterizou a EoE em adultos e mostrou eficácia da fluticasona tópica, inclusive em pacientes com sintomas ou achados concomitantes de DRGE.
2008	Schaefer <i>et al.</i>	Comparou prednisona oral e fluticasona tópica em crianças com EoE, ambas eficazes clinicamente e histologicamente, mas com maior toxicidade sistêmica na prednisona.
2010	Straumann <i>et al.</i>	Realizou o primeiro ensaio clínico controlado com budesonida em adolescentes e adultos com EoE, demonstrando eficácia clínica e histológica, com melhora de sintomas e reversão parcial do remodelamento esofágico.
2010	Dohil <i>et al.</i>	Validou a budesonida viscosa oral como tratamento eficaz em crianças com EoE refratária a IBPs, com melhora clínica e remissão histológica.
2010	Aceves <i>et al.</i>	Mostrou que a melhora da inflamação epitelial com budesonida tópica está associada à regressão do remodelamento esofágico, como fibrose, em crianças com EoE.
2011	Straumann <i>et al.</i>	Avaliou budesonida como terapia de manutenção em EoE, mostrando eficácia parcial na remissão histológica e tendência à reversão do remodelamento, com bom perfil de segurança.
2012	Alexander <i>et al.</i>	Estudo randomizado, duplo cego, com controle placebo, em adultos com EoE, mostrou a dissociação entre melhora histológica e persistência de sintomas com fluticasona.

Fonte: elaborado pelo autor (2025)

Os estudos organizados na tabela de número 5 demonstram como os corticosteroides se consolidaram como ferramenta terapêutica no tratamento da EoE. Inicialmente, em 1998, a população pediátrica foi alvo dos primeiros ensaios clínicos sobre o uso de corticoides, Liacouras *et al.* (1998) demonstraram a eficácia clínica e histológica com uso de corticoide sistêmico, enquanto Faubion *et al.* (1998) por sua vez demonstraram resultados semelhantes com corticoide inalatório deglutido. Alguns anos depois, Teitelbaum também obteve bons resultados com fluticasona tópica, agora em um grupo maior que o de Faubion *et al.* (1998). Já Noel *et al.* (2004) observaram melhor resposta em pacientes não atópicos.

Estudos robustos sobre a fluticasona em crianças, do tipo randomizado e duplo cego, só ocorreram mais tarde quando Konikoff *et al.* (2006) demonstraram que a fluticasona deglutida promove remissão histológica em apenas 50% dos pacientes pediátricos com EoE. A resposta foi maior em pacientes não alérgicos.

Entre os primeiros estudos que avaliaram a eficácia de corticosteroides tópicos em adultos com esofagite eosinofílica, Remedios *et al.* (2006) demonstraram que a fluticasona

tópica é eficaz, promovendo uma melhora clínica em 100% dos tratados (n = 19) e resposta histológica completa ou parcial em todos os casos.

A comparação entre corticosteroides sistêmicos e os tópicos no tratamento da EoE pediátrica foi realizada por Schaefer *et al.* (2008), em um ensaio clínico randomizado que avaliou a eficácia da prednisona oral em comparação à fluticasona tópica deglutida. Ambos os grupos apresentaram taxas semelhantes de remissão clínica e histológica após quatro semanas de tratamento, embora a prednisona tenha promovido uma melhora histológica mais acentuada, contudo, acompanhada de uma maior frequência de efeitos adversos sistêmicos.

O estudo de Straumann *et al.* (2010b) demonstrou, em ensaio clínico randomizado, que a budesonida tópica resultou em remissão clínica e histológica em adolescentes e adultos. Assim como o estudo de Dohil *et al.* (2010) que confirmaram sua eficácia em crianças, obtendo cerca de 87% de remissão histológica. Já Aceves *et al.* (2010a) demonstraram que a resposta histológica à budesonida se associa à regressão da fibrose. Enquanto Straumann *et al.* (2011) mostraram que o uso de budesonida em dose baixa de manutenção após tratamento de doença ativa é capaz de manter parcialmente a remissão histológica, de forma a evitar o remodelamento esofágico.

Estudos robustos sobre a fluticasona em adultos, do tipo randomizado e duplo cego, só ocorreram mais tarde. Alexander *et al.* (2012) demonstraram que pacientes tratados com fluticasona apresentaram melhora histológica, porém não sintomática. Pois não houve diferença significativa na resolução do sintoma de disfagia entre grupos placebo e intervenção.

4.4.3 Inibidores de bomba de prótons (IBPs)

Tabela 6 – Uso de IBPs na EoE

Ano	Autor(es)	Descobertas relacionadas ao uso de IBPs na EoE
2011	Molina-Infante <i>et al.</i>	Observaram que a maioria dos adultos com infiltração eosinofílica esofágica responde aos IBPs, reforçando a existência do fenótipo PPI-REE e a sobreposição com DRGE.
2013	Cheng <i>et al.</i>	Demonstraram que o omeprazol bloqueia a expressão da eotaxina-3 em células esofágicas, in vitro, estimuladas por IL-4/IL-13, sugerindo que o efeito anti-inflamatório dos IBPs no combate a EoE é independente de bloqueio ácido gástrico.

Fonte: elaborado pelo autor (2025)

Os estudos expostos na tabela de número 6 evidenciam os primeiros indícios que os IBPs são ferramentas terapêuticas na EoE. O estudo de Molina-Infante *et al.* (2011) mostrou o

efeito do omeprazol em pacientes com EoE, definidos apenas pela contagem de eosinófilos (≥ 15 eos/HPF). Neste estudo, dividiram os pacientes em dois grupos, o primeiro com fenótipo não típico e o segundo com fenótipo típico de EoE. E depois aplicaram o tratamento com IBPs, resultando na remissão clínica e histológica em 75% dos pacientes com fenótipo não típico e em 50% dos pacientes típicos. Posteriormente, Cheng *et al.* (2013) um novo mecanismo anti-inflamatório dos IBPs, ao estudar *in vitro*, o bloqueio da expressão de eotaxina-3 pelo omeprazol.

4.4.4 Terapias biológicas

Tabela 7 – Uso de terapias biológicas na EoE

Ano	Autor(es)	Descobertas relacionadas às terapias biológicas
2004	Garret <i>et al.</i>	Testou mepolizumabe em pacientes com HES, incluindo um com EoE refratária, demonstrando redução da eosinofilia e efeitos clínicos promissores.
2006	Stein <i>et al.</i>	Primeiro estudo a testar mepolizumabe em EoE primária, mostrando redução de eosinofilia esofágica e melhora clínica em adultos refratários.
2010	Straumann <i>et al.</i>	Testou mepolizumabe em EoE refratária, com redução significativa da eosinofilia e do remodelamento, mas com melhora clínica limitada.
2011	Assa'ad <i>et al.</i>	Testou o mepolizumabe em crianças com EoE refratária, mostrando redução da eosinofilia esofágica, mas resposta clínica limitada.
2012	Spergel <i>et al.</i>	Estudo com o anti-IL-5 reslizumabe em crianças com EoE; reduziu a eosinofilia esofágica, mas sem melhora clínica significativa, reforçando a dissociação entre histologia e sintomas.
2015	Rothenberg <i>et al.</i>	Testou o anti-IL-13 QAX576 em adultos com EoE; dose mensal por 3 meses reduziu a eosinofilia e a expressão gênica inflamatória, com efeitos mantidos por até 6 meses.
2020	Hirano <i>et al.</i>	Mostrou que o dupilumabe (anti-IL-4R α) melhora dos sintomas e histologia do esôfago, após 12 semanas em adultos com EoE ativa.

Fonte: elaborado pelo autor (2025)

Os estudos apresentados na tabela de número 7 demonstram a evolução do manejo das terapias imunobiológicas na EoE. Garrett *et al.* (2004) foram os pioneiros a testar o mepolizumabe (anti-IL-5), em um paciente com EoE refratária. Observou-se tanto melhora clínica como histológica. Dois anos depois, Stein *et al.* (2006) testaram dessa vez mepolizumabe em 4 pacientes com EoE grave, obtendo resultados semelhantes aos de relatados por Garrett *et al.* (2004).

Contudo, apenas posteriormente foram conduzidos estudos mais robustos para avaliar o mepolizumabe, como o estudo de Straumann *et al.* (2010a), estudo randomizado,

duplo-cego e controlado com placebo, demonstrou que apesar da diminuição do número de eosinófilos esofágicos, em monoterapia, não foi significativa a melhora dos sintomas.

Os primeiros estudos com anticorpos monoclonais no público infantil surgiram somente anos mais tarde. Assa'ad *et al.* (2011) e Spergel *et al.* (2012a) foram os pioneiros a testar, em estudos randomizados, respectivamente, o mepolizumabe e o reslizumabe em crianças. Ambos os estudos trouxeram a redução significativa da eosinofilia esofágica, porém sem resposta clínica significativa, assim como o estudo de Straumann *et al.* (2010).

Rothenberg *et al.* (2015) testaram o anticorpo anti-IL-13 (QAX576) em adultos com EoE, obtendo novamente a melhora histológica, porém não clínica. Finalmente, Hirano *et al.* (2020) comprovaram em um ensaio clínico randomizado com adultos, a eficácia do dupilumabe como a primeira terapia imunobiológica com impacto clínico na EoE, promovendo melhora clínica, histológica e endoscópica significativa.

4.4.5 Antileucotrienos

Tabela 8 – Uso de antileucotrienos na EoE

Ano	Autor(es)	Uso de Antileucotrienos na EoE
2003	Attwood <i>et al.</i>	Propôs o montelukaste como alternativa sintomática na EoE refratária a IBPs, com melhora clínica, mas sem resposta histológica.

Fonte: elaborado pelo autor (2025)

O estudo apresentado na tabela 8 evidencia a tentativa de manejar a EoE com antileucotrienos. Attwood *et al.* (2003) conduziram o primeiro estudo de ensaio com antileucotrienos. Apesar de observar melhora clínica em 75% dos pacientes, não houve redução da infiltração eosinofílica nas biópsias, indicando ausência de resposta histológica.

4.5 História natural e progressão clínica da EoE

Tabela 9 – História natural e progressão clínica da EoE

(continua)

Ano	Autor(es)	Avanços históricos na compreensão da história natural e progressão clínica da EoE
2003	Straumann <i>et al.</i>	Primeiro estudo prospectivo de longa duração em adultos com EoE, demonstrando curso clínico crônico com sintomas persistentes, remodelamento esofágico progressivo (fibrose subepitelial) e fatores preditivos de pior evolução (eosinofilia periférica e alterações endoscópicas graves).

Tabela 9 – História natural e progressão clínica da EoE

(conclusão)

Ano	Autor(es)	Avanços históricos na compreensão da história natural e progressão clínica da EoE
2005	Liacouras <i>et al.</i>	Estudo retrospectivo que descreveu a frequente recorrência da EoE pediátrica após a suspensão dos corticosteroides e demonstrou alta eficácia da dieta elementar e das dietas guiadas por testes alérgicos.
2007	Assa'ad <i>et al.</i>	Estudo que demonstrou que a EoE tem característica de ser uma doença crônica e recorrente, com associação a atopia e altas taxas de recaída após resolução inicial e descontinuação terapêutica.
2013	Schoepfer <i>et al.</i>	Demonstrou, em 200 adultos com EoE, que o tempo até o diagnóstico é o principal fator associado à formação de estenoses, com risco crescente a cada ano de atraso.
2014	Dellon <i>et al.</i>	Estudo que demonstrou associação entre a idade no diagnóstico da EoE e o sintoma de disfagia com a apresentação fibroestenótica da doença, sugerindo que a EoE evolui fenotipicamente de uma fase inflamatória para uma fase de fibrose progressiva ao longo do tempo.
2018	Dellon; Hirano	Consolidou, por meio de uma revisão, que a EoE evolui de um padrão inflamatório para fibroestenótico, sendo a duração da doença não tratada o principal preditor de estenose.

Fonte: elaborado pelo autor (2025)

Os artigos apresentados na tabela de número 9 demonstram a evolução da compreensão da história da EoE. Straumann *et al.* (2003) demonstraram que a EoE é uma doença crônica, com tendência à fibrose subepitelial ao longo do tempo. Além disso, observaram alguns fatores como eosinofilia periférica e alterações endoscópicas mais severas estão associadas a um pior prognóstico. Em crianças, Liacouras *et al.* (2005) e Assa'ad *et al.* (2007) reforçaram a natureza crônica e recidivante da EoE.

Estudos posteriores trouxeram a necessidade de diagnósticos mais precoce e do seguimento mais prolongado. Schoepfer *et al.* (2013) associaram o atraso no diagnóstico ao possível risco aumentado de formação de estenoses esofágicas. Como também, Dellon *et al.* (2014) demonstram que a esofagite eosinofílica tende a evoluir de uma fase predominantemente inflamatória para uma fase fibroestenótica, especialmente em pacientes com disfagia persistente e diagnóstico demorado.

O atraso do diagnóstico também é citado por Dellon e Hirano (2018), que reforçaram essa progressão ao associarem a duração da doença não tratada ao risco de fibrose e estenose, sugerindo portanto, que intervenções terapêuticas precoces podem ser fundamentais para prevenir complicações estruturais.

5 DISCUSSÃO

Este estudo sintetiza a evolução histórica da EoE por meio de uma revisão abrangente dos artigos mais citados no período de 1964 a 2025. Os resultados revelam que houve um grande intervalo de tempo entre os primeiros relatos clínicos, como o de Landres, Kuster, Strum (1978), e o seu reconhecimento como entidade clínica distinta por Attwood *et al.* (1993). Isto se deve ao fato que às vezes a EoE simula sintomas da DRGE e em alguns casos responde ao seu principal tratamento, os IBPs, inclusive a falta desse conhecimento fez com que os primeiros consensos sobre EoE, como o de Furuta *et al.* (2007), excluíssem o diagnóstico de EoE pela a resposta aos IBPs.

A primeira padronização diagnóstica aconteceu em 2007, quando Furuta *et al.* (2007) definiram que para o diagnóstico de EoE seria necessário ≥ 15 eos/HPF, aliado a sintomatologia e exclusão de de outras causas, em especial a DRGE. A princípio acreditava-se que a EoE e a DRGE eram doenças mutuamente exclusivas, porém foi somente em 2018, em uma atualização do consenso proposto por Dellon *et al.* (2018) que retiraram o teste com IBPs como ferramenta de exclusão e passou a considerar os IBPs como arsenal terapêutico.

Dentre as estratégias utilizadas para elaboração da EoE em modelos animais podemos citar a sensibilização com alérgenos como *Aspergillus fumigatus*, ovalbumina e oxazolona (OXA), responsáveis por induzir inflamação com expressão de IL-4, IL-5 e IL-13 em esôfagos em camundongos (Dsilva *et al.*, 2024; Akei *et al.*, 2005). Revisões destacam limitações de cada uma das abordagens em imitar todas as características da EoE humana (Li *et al.*, 2024). A medicina experimental também trouxe outros modelos com a utilização de alérgenos ambientais, como Doyle *et al.* (2022) demonstraram um modelo que expõe camundongos ao dodecil sulfato de sódio (SDS), substância presente em detergentes e pastas de dentes, produtos extremamente utilizados no cotidiano, resulta em disfunção da barreira epitelial e formação de eosinofilia local.

Estudos experimentais em animais, especialmente camundongos, e análises de biópsias foram fundamentais para o entendimento da ainda desconhecida fisiopatologia da EoE, como também foram importantes para o desenvolvimento e consolidação de estratégias terapêuticas. Os primeiros estudos em animais do início do anos 2000, como o de Mishra *et al.* (2001), foram focados em entender a relação da resposta Th2 em pacientes com EoE, afinal de parte expressiva dos pacientes com EoE tinha alergias associadas, inclusive, a participação da imunidade adaptativa por células T foi confirmada por Mishra *et al.* (2007).

Os estudos em camundongos confirmaram as participações da IL-5 e IL-13 na fisiopatogênese da EoE, conforme demonstrado por Mishra *et al.* (2001, 2002, 2008), Blanchard *et al.* (2007, 2008) e Mishra; Rothenberg (2003). Esses estudos foram utilizados como base para o desenvolvimento de terapias-alvo, como os anticorpos monoclonais anti-IL5, anti-IL13 e anti-IL4R α (Straumann *et al.*, 2010a; Rothenberg *et al.*, 2015; Hirano *et al.*, 2020). Já o estudo genômico sobre a EoE, como o de Blanchard *et al.* (2006), associado ao entendimento das vias anti-inflamatórias dos IBPs como revelado no artigo de Cheng *et al.* (2013), tornaram possível entender e definir os IBPs como ferramenta terapêutica da EoE por Dellon *et al.* (2018).

Infelizmente, as terapias biológicas com anticorpos monoclonais, em sua maior parte tiveram melhora histológica, menor contagem de eosinófilos, porém não tiveram efeitos clínicos em estudos mais robustos, como os estudos randomizados, duplo cego, com controle placebo, ou seja demonstraram dissociação entre clínica e achados morfológicos, como os de Straumann *et al.* (2010), Assa'ad *et al.* (2011), Spergel *et al.* (2012) e Rothenberg *et al.* (2015). Com exceção de Hirano *et al.* (2020) que demonstraram melhora clínica e histológica em pacientes adultos com EoE, com o anti-IL-4R α .

O avanço terapêutico foi marcado, em primeiro lugar, pelas dietas com fórmula de aminoácidos, corticoides inalatórios, deglutidos e sistêmicos (Kelly *et al.* 1995; Liacouras *et al.*, 1998; Faubion *et al.*, 1998). Depois foram introduzidas às dietas de eliminação, inibidores de bomba de prótons e por último o imunobiológico anti-IL4R α (Kagalwalla *et al.*, 2006; Molina-Infante *et al.*, 2011; Hirano *et al.*, 2020).

As ferramentas de avaliação da EoE são recentes, Kwiatek *et al.* (2011) foram responsáveis por instituir o EndoFLIP como meio de avaliação funcional da distensibilidade esofágica, frequentemente reduzida em pacientes com EoE. Já Hirano *et al.* (2013) padronizaram a avaliação endoscópica. Enquanto Collins *et al.* (2017) desenvolveram a avaliação histológica mais completa. Quanto à avaliação molecular, Wen *et al.* (2013) desenvolveram um painel molecular que avaliava a atividade inflamatória de biópsias.

Por fim, a história natural da doença não é completamente conhecida, porém sabe-se que a EoE é uma doença crônica e recidivante (Straumann *et al.*, 2003; e Liacouras *et al.*, 2005;). Que tem como principal fator associado a achados fibróticos o tempo entre o início dos sintomas (Dellon *et al.*, 2014). E que é uma doença que com o decorrer dos anos passa do padrão inflamatório para o padrão fibrótico (Dellon; Hirano, 2018).

Diante da trajetória observada EoE, ainda há lacunas a serem preenchidas. Pesquisas futuras devem focar em terapias antifibróticas, validação de biomarcadores não invasivos,

padronização e seleção de pacientes que devem receber terapia de manutenção, visando em um cuidado mais personalizado, eficaz e precoce.

Os principais marcos históricos vistos ao longo do trabalho são resumidos a seguir.

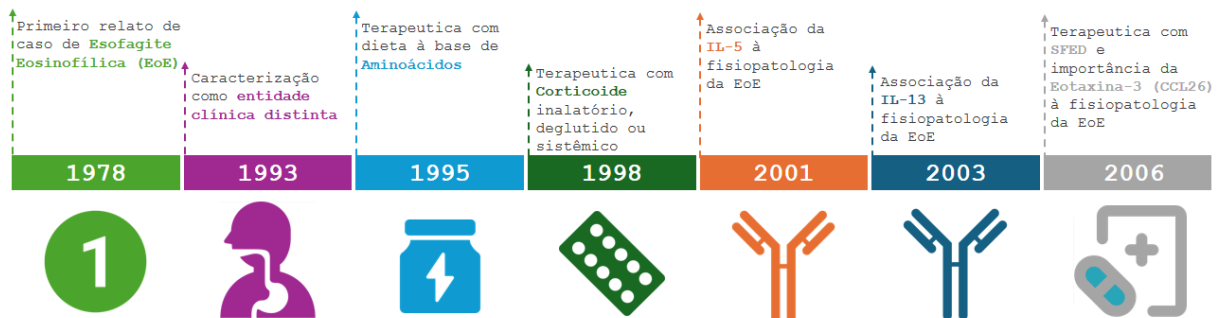


Figura 2 - Linha do tempo dos principais marcos históricos da EoE - Parte 1
Fonte: elaborado pelo autor (2025)



Figura 3 - Linha do tempo dos principais marcos históricos da EoE - Parte 2
Fonte: elaborado pelo autor (2025)

5.1 Limitações do estudo

É importante destacar que todas as etapas deste estudo, como seleção e análise foram feitas por um único pesquisador, o que pode resultar em viés de seleção e interpretação, trabalhos futuros poderão utilizar revisões em dupla checagem para minimizar esses vieses. É importante notar também que a seleção com base no número de citações exclui os artigos mais recentes que ainda não tiveram tempo de serem consolidados, como os estudos de medicina experimental adicionados manualmente à discussão, que identificaram novos agentes causadores de dano a barreira epitelial da mucosa esofágica. Outra limitação é a inclusão de apenas artigos em inglês, o que pode limitar a identificação de mais artigos relevantes em outros idiomas por sociedades de gastroenterologia, alergia e afins atuantes em diferentes nações.

6 CONCLUSÃO

Este estudo permitiu identificar e descrever os principais marcos da esofagite eosinofílica, contribuindo para seu reconhecimento como doença crônica, imunomediada e multifatorial. A sua caracterização saiu de relatos isolados até chegar aos consensos internacionais que padronizaram seus critérios diagnósticos.

A avaliação da EoE também evolui com a implementação e padronização de ferramentas específicas, como o escore endoscópico (EREFS), o sistema histológico EoEHSS, o painel molecular (EDP) e o EndoFLIP, que ampliaram a capacidade de avaliação e acompanhamento da doença.

Quanto à fisiopatologia, o estudo reforça a importância da resposta imune Th2, mediada por IL-5, IL-13 e TLSP, além de fatores genéticos e remodelamento estrutural do esôfago. Modelos experimentais, principalmente em camundongos, foram essenciais para elucidar esses mecanismos e continuam sendo base para o desenvolvimento de novas terapias.

No tratamento, houve progressão no arsenal terapêutico, das dietas elementares e corticoides tópicos e sistêmicos para dietas de exclusão, inibidores de bombas de prótons e imunobiológicos como o Dupilumabe.

A história natural, conforme foi descrita nos estudos, mostra o caráter recidivante e crônico da doença. Além de demonstrar que com o passar do tempo a doença se altera do fenótipo apenas inflamatória para o fenótipo misto, inflamatório e fibrótico. Sendo o tempo do início dos sintomas até o seu diagnóstico, o principal preditor desta transição.

Assim, recomenda-se que as próximas pesquisas se concentrem na validação de biomarcadores para o diagnóstico e monitoramento da doença. E também no desenvolvimento de terapias antifibróticas e critérios para a indicação e continuação de terapias de manutenção. Ademais, há a necessidade de investigar alérgenos ambientais pouco conhecidos, como o SDS presente em detergentes e pastas de dentes, no desenvolvimento de EoE.

REFERÊNCIAS

- ABONIA, J. P. *et al.* Involvement of mast cells in eosinophilic esophagitis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 126, n. 1, p. 140–149, jul. 2010.
- ACEVES, S. S. *et al.* Esophageal remodeling in pediatric eosinophilic esophagitis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 119, n. 1, p. 206–212, jan. 2007.
- ACEVES, S. S. *et al.* Resolution of remodeling in eosinophilic esophagitis correlates with epithelial response to topical corticosteroids. **Allergy**, v. 65, n. 1, p. 109–116, jan. 2010a.
- ACEVES, S. S. *et al.* Mast cells infiltrate the esophageal smooth muscle in patients with eosinophilic esophagitis, express TGF- β 1, and increase esophageal smooth muscle contraction. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 126, n. 6, p. 1198–1204.e4, dez. 2010b.
- AKEI, H. S. *et al.* Epicutaneous Antigen Exposure Primes for Experimental Eosinophilic Esophagitis in Mice. **Gastroenterology**, v. 129, n. 3, p. 985–994, set. 2005.
- ALEXANDER, J. A. *et al.* Swallowed Fluticasone Improves Histologic but Not Symptomatic Response of Adults With Eosinophilic Esophagitis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 10, n. 7, p. 742–749.e1, jul. 2012.
- ARIAS, Á. *et al.* Efficacy of Dietary Interventions for Inducing Histologic Remission in Patients With Eosinophilic Esophagitis: A Systematic Review and Meta-analysis. **Gastroenterology**, v. 146, n. 7, p. 1639–1648, jun. 2014.
- ASSA'AD, A. H. *et al.* Pediatric patients with eosinophilic esophagitis: An 8-year follow-up. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 119, n. 3, p. 731–738, mar. 2007.
- ASSA'AD, A. H. *et al.* An Antibody Against IL-5 Reduces Numbers of Esophageal Intraepithelial Eosinophils in Children With Eosinophilic Esophagitis. **Gastroenterology**, v. 141, n. 5, p. 1593–1604, nov. 2011.
- ATTWOOD, S. E. A. *et al.* Eosinophilic oesophagitis: a novel treatment using Montelukast. **Gut**, v. 52, n. 2, p. 181–185, 1 fev. 2003.
- ATTWOOD, S. E. A. *et al.* Esophageal eosinophilia with dysphagia: A distinct clinicopathologic syndrome. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 38, n. 1, p. 109–116, jan. 1993.
- BLANCHARD, C. *et al.* Eotaxin-3 and a uniquely conserved gene-expression profile in eosinophilic esophagitis. **Journal of Clinical Investigation**, v. 116, n. 2, p. 536–547, 19 jan. 2006.
- BLANCHARD, C. *et al.* IL-13 involvement in eosinophilic esophagitis: Transcriptome analysis and reversibility with glucocorticoids. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 120, n. 6, p. 1292–1300, dez. 2007.
- BLANCHARD, C. *et al.* Periostin facilitates eosinophil tissue infiltration in allergic lung and esophageal responses. **Mucosal Immunology**, v. 1, n. 4, p. 289–296, jul. 2008.

BLANCHARD, C. *et al.* Coordinate Interaction between IL-13 and Epithelial Differentiation Cluster Genes in Eosinophilic Esophagitis. **The Journal of Immunology**, v. 184, n. 7, p. 4033–4041, 1 abr. 2010.

BLANCHARD, C. *et al.* A striking local esophageal cytokine expression profile in eosinophilic esophagitis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 127, n. 1, p. 208–217.e7, jan. 2011.

CHENG, E. *et al.* Omeprazole blocks eotaxin-3 expression by oesophageal squamous cells from patients with eosinophilic oesophagitis and GORD. **Gut**, v. 62, n. 6, p. 824–832, jun. 2013.

CLAYTON, F. *et al.* Eosinophilic Esophagitis in Adults Is Associated With IgG4 and Not Mediated by IgE. **Gastroenterology**, v. 147, n. 3, p. 602–609, set. 2014.

COLLINS, M. H. *et al.* Newly developed and validated eosinophilic esophagitis histology scoring system and evidence that it outperforms peak eosinophil count for disease diagnosis and monitoring: Eosinophilic esophagitis pathology. **Diseases of the Esophagus**, p. n/a-n/a, fev. 2016.

CROESE, J. *et al.* Clinical and Endoscopic Features of Eosinophilic Esophagitis in Adults. **Gastrointestinal Endoscopy**, v. 58, n. 4, p. 516–522, out. 2003.

DELLON, E. S. *et al.* ACG Clinical Guideline: Evidenced Based Approach to the Diagnosis and Management of Esophageal Eosinophilia and Eosinophilic Esophagitis (EoE). **American Journal of Gastroenterology**, v. 108, n. 5, p. 679–692, maio 2013.

DELLON, E. S. *et al.* A phenotypic analysis shows that eosinophilic esophagitis is a progressive fibrostenotic disease. **Gastrointestinal Endoscopy**, v. 79, n. 4, p. 577– 585.e4, abr. 2014.

DELLON, E. S. *et al.* Updated International Consensus Diagnostic Criteria for Eosinophilic Esophagitis: Proceedings of the AGREE Conference. **Gastroenterology**, v. 155, n. 4, p. 1022–1033.e10, out. 2018.

DELLON, E. S. HIRANO, I. Epidemiology and Natural History of Eosinophilic Esophagitis. **Gastroenterology**, v. 154, n. 2, p. 319– 332.e3, jan. 2018.

DESAI, T. K. *et al.* Association of eosinophilic inflammation with esophageal food impaction in adults. **Gastrointestinal endoscopy**, v. 61, n. 7, p. 795–801, jan. 2005.

DOHIL, R. *et al.* Oral Viscous Budesonide Is Effective in Children With Eosinophilic Esophagitis in a Randomized, Placebo-Controlled Trial. **Gastroenterology**, v. 139, n. 2, p. 418– 429.e1, ago. 2010.

DOYLE, A. D. *et al.* Detergent exposure induces epithelial barrier dysfunction and eosinophilic inflammation in the esophagus. **Allergy**, v. 78, n. 1, p. 192–201, jan. 2023.

DSILVA, A. *et al.* A Mouse Model for Eosinophilic Esophagitis (EoE). **Current Protocols**, v. 4, n. 2, p. e993, fev. 2024.

FAUBION, W. A. *et al.* Treatment of Eosinophilic Esophagitis with Inhaled Corticosteroids:

Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition, v. 27, n. 1, p. 90–93, jul. 1998.

FURUTA, G. T. *et al.* Eosinophilic Esophagitis in Children and Adults: A Systematic Review and Consensus Recommendations for Diagnosis and Treatment. **Gastroenterology**, v. 133, n. 4, p. 1342–1363, out. 2007.

GARRETT, J. K. *et al.* Anti-interleukin-5 (mepolizumab) therapy for hypereosinophilic syndromes. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 113, n. 1, p. 115–119, jan. 2004.

GONSALVES, N. *et al.* Histopathologic variability and endoscopic correlates in adults with eosinophilic esophagitis. **Gastrointestinal Endoscopy**, v. 64, n. 3, p. 313–319, set. 2006.

GONSALVES, N. *et al.* Elimination Diet Effectively Treats Eosinophilic Esophagitis in Adults; Food Reintroduction Identifies Causative Factors. **Gastroenterology**, v. 142, n. 7, p. 1451–1459.e1, jun. 2012.

HIRANO, I. *et al.* Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. **Gut**, v. 62, n. 4, p. 489–495, abr. 2013.

HIRANO, I. *et al.* Efficacy of Dupilumab in a Phase 2 Randomized Trial of Adults With Active Eosinophilic Esophagitis. **Gastroenterology**, v. 158, n. 1, p. 111–122.e10, jan. 2020.

KAGALWALLA, A. F. *et al.* Effect of Six-Food Elimination Diet on Clinical and Histologic Outcomes in Eosinophilic Esophagitis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 4, n. 9, p. 1097–1102, set. 2006.

KELLY, K. J. *et al.* Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: Improvement with an amino acid-based formula. **Gastroenterology**, v. 109, n. 5, p. 1503–1512, nov. 1995.

KONIKOFF, M. R. *et al.* A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Fluticasone Propionate for Pediatric Eosinophilic Esophagitis. **Gastroenterology**, v. 131, n. 5, p. 1381–1391, nov. 2006.

KOTTYAN, L. C. *et al.* Genome-wide association analysis of eosinophilic esophagitis provides insight into the tissue specificity of this allergic disease. **Nature Genetics**, v. 46, n. 8, p. 895–900, ago. 2014.

KWIATEK, M. A. *et al.* Mechanical Properties of the Esophagus in Eosinophilic Esophagitis. **Gastroenterology**, v. 140, n. 1, p. 82–90, jan. 2011.

LANDRES, R. T.; KUSTER, G. G. R.; STRUM, W. B. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. **Gastroenterology**, v. 74, n. 6, p. 1298–1301, jun. 1978.

LI, D. *et al.* Animal models of eosinophilic esophagitis, review and perspectives. **Animal Models and Experimental Medicine**, v. 7, n. 2, p. 127–135, abr. 2024.

LIACOURAS, C. A. *et al.* Primary Eosinophilic Esophagitis in Children: Successful Treatment with Oral Corticosteroids. **Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition**, v. 26, n. 4, p. 380–385, abr. 1998.

LIACOURAS, C. A. *et al.* Eosinophilic Esophagitis: A 10-Year Experience in 381 Children. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 3, n. 12, p. 1198–1206, dez. 2005.

LIACOURAS, C. A. *et al.* Eosinophilic esophagitis: Updated consensus recommendations for children and adults. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 128, n. 1, p. 3–20.e6, jul. 2011.

LUCENDO, A. J. *et al.* Empiric 6-food elimination diet induced and maintained prolonged remission in patients with adult eosinophilic esophagitis: A prospective study on the food cause of the disease. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 131, n. 3, p. 797–804, mar. 2013.

LUCENDO, A. J. *et al.* Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. **United European Gastroenterology Journal**, v. 5, n. 3, p. 335–358, abr. 2017.

MARKOWITZ, J. E. *et al.* Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 98, n. 4, p. 777–782, abr. 2003.

MISHRA, A. *et al.* An etiological role for aeroallergens and eosinophils in experimental esophagitis. **The Journal of clinical investigation**, v. 107, n. 1, p. 83–90, jan. 2001.

MISHRA, A. *et al.* IL-5 Promotes Eosinophil Trafficking to the Esophagus. **The Journal of Immunology**, v. 168, n. 5, p. 2464–2469, 1 mar. 2002.

MISHRA, A. *et al.* Critical role for adaptive T cell immunity in experimental eosinophilic esophagitis in mice. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 81, n. 4, p. 916–924, 1 abr. 2007.

MISHRA, A. *et al.* Esophageal Remodeling Develops as a Consequence of Tissue Specific IL-5-Induced Eosinophilia. **Gastroenterology**, v. 134, n. 1, p. 204–214, jan. 2008.

MISHRA, A.; ROTHENBERG, M. E. Intratracheal IL-13 Induces Eosinophilic Esophagitis by an IL-5, Eotaxin-1, and STAT6-Dependent Mechanism. **Gastroenterology**, v. 125, n. 5, p. 1419–1427, jan. 2003.

MOLINA-INFANTE, J. *et al.* Esophageal Eosinophilic Infiltration Responds to Proton Pump Inhibition in Most Adults. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 9, n. 2, p. 110–117, fev. 2011.

NOEL, R. J. *et al.* Clinical and immunopathologic effects of swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 2, n. 7, p. 568–575, jul. 2004.

NOTI, M. *et al.* Thymic stromal lymphopoietin-elicited basophil responses promote eosinophilic esophagitis. **Nature Medicine**, v. 19, n. 8, p. 1005–1013, ago. 2013.

O'SHEA, K. M. *et al.* Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. **Gastroenterology**, v. 154, n. 2, p. 333–345, jan. 2018.

POTTER, J. W. *et al.* Eosinophilic esophagitis in adults: An emerging problem with unique esophageal features. **Gastrointestinal Endoscopy**, v. 59, n. 3, p. 355–361, mar. 2004.

REMEDIOS, M. *et al.* Eosinophilic esophagitis in adults: clinical, endoscopic, histologic findings, and response to treatment with fluticasone propionate. **Gastrointestinal Endoscopy**, v. 63, n. 1, p. 3–12, jan. 2006.

ROTHENBERG, M. E. *et al.* Common variants at 5q22 associate with pediatric eosinophilic esophagitis. **Nature Genetics**, v. 42, n. 4, p. 289–291, abr. 2010.

ROTHENBERG, M. E. *et al.* Intravenous anti-IL-13 mAb QAX576 for the treatment of eosinophilic esophagitis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 135, n. 2, p. 500–507, fev. 2015.

SCHAEFER, E. T. *et al.* Comparison of Oral Prednisone and Topical Fluticasone in the Treatment of Eosinophilic Esophagitis: A Randomized Trial in Children. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 6, n. 2, p. 165–173, fev. 2008.

SCHOEPFER, A. M. *et al.* Delay in Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis Increases Risk for Stricture Formation in a Time-Dependent Manner. **Gastroenterology**, v. 145, n. 6, p. 1230–1236.e2, dez. 2013.

SHERRILL, J. D. *et al.* Desmoglein-1 regulates esophageal epithelial barrier function and immune responses in eosinophilic esophagitis. **Mucosal Immunology**, v. 7, n. 3, p. 718–729, maio 2014.

SHERRILL, J. D. *et al.* Variants of thymic stromal lymphopoietin and its receptor associate with eosinophilic esophagitis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 126, n. 1, p. 160–165.e3, jul. 2010.

SPERGEL, J. M. *et al.* The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 109, n. 2, p. 363–368, fev. 2002.

SPERGEL, J. M. *et al.* Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 95, n. 4, p. 336–343, out. 2005.

SPERGEL, J. M. *et al.* Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 129, n. 2, p. 456–463.e3, fev. 2012a.

SPERGEL, J. M. *et al.* Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 130, n. 2, p. 461–467.e5, ago. 2012b.

STEIN, M. *et al.* Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy for eosinophilic esophagitis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 118, n. 6, p. 1312–1319, dez. 2006.

STRAUMANN, A. *et al.* Idiopathic eosinophilic esophagitis is associated with a TH2-type allergic inflammatory response. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 108, n. 6, p. 954–961, dez. 2001.

STRAUMANN, A. *et al.* Natural history of primary eosinophilic esophagitis: a follow-up of 30 adult patients for up to 11.5 years. **Gastroenterology**, v. 125, n. 6, p. 1660–1669, dez.

2003.

STRAUMANN, A. *et al.* Anti-interleukin-5 antibody treatment (mepolizumab) in active eosinophilic oesophagitis: a randomised, placebo-controlled, double-blind trial. **Gut**, v. 59, n. 01, p. 21–30, 1 jan. 2010a.

STRAUMANN, A. *et al.* Budesonide Is Effective in Adolescent and Adult Patients With Active Eosinophilic Esophagitis. **Gastroenterology**, v. 139, n. 5, p. 1526- 1537.e1, nov. 2010b.

STRAUMANN, A. *et al.* Long-Term Budesonide Maintenance Treatment Is Partially Effective for Patients With Eosinophilic Esophagitis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 9, n. 5, p. 400- 409.e1, maio 2011.

TEITELBAUM, J. E. *et al.* Eosinophilic esophagitis in children: Immunopathological analysis and response to fluticasone propionate. **Gastroenterology**, v. 122, n. 5, p. 1216–1225, maio 2002.

WEN, T. *et al.* Molecular Diagnosis of Eosinophilic Esophagitis by Gene Expression Profiling. **Gastroenterology**, v. 145, n. 6, p. 1289–1299, dez. 2013.