

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

ANA CAROLINA RAMOS DE NÁPOLIS

ESOFAGITE EOSINOFÍLICA EM PACIENTES COM  
PARALISIA CEREBRAL

UBERLÂNDIA

2014

ANA CAROLINA RAMOS DE NÁPOLIS

ESOFAGITE EOSINOFÍLICA EM PACIENTES COM  
PARALISIA CEREBRAL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Mestrado, do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Ciências da Saúde

Orientador: Gesmar Rodrigues Silva Segundo

UBERLÂNDIA

2014

ANA CAROLINA RAMOS DE NÁPOLIS

ESOFAGITE EOSINOFÍLICA EM PACIENTES COM  
PARALISIA CEREBRAL

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Ciências da Saúde, Mestrado, do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Ciências da Saúde

Uberlândia, 21 de fevereiro de 2014.

Banca Examinadora

---

Prof. Dr. Hélio Lopes da Silveira

---

Prof. Dr. Herberto José Chong Neto

---

Prof. Dr. Gesmar Rodrigues da Silva Segundo

Dedico o esforço deste trabalho às crianças portadoras  
de paralisia cerebral, que têm sua infância limitada pela  
doença.

Ao meu querido orientador, Gesmar Rodrigues da Silva Segundo,  
pela paciência e incentivo.

“A arte de interrogar não é tão fácil como se pensa. É mais uma arte de mestres do que de discípulos; é preciso ter aprendido muitas coisas para saber perguntar o que não se sabe.”

*Jean-Jacques Rousseau*

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus, em primeiro lugar, por me permitir, em todos os sentidos, a realização deste sonho.

Ao meu marido, Miller, meu companheiro de vida, pelo amor e entendimento na concretização desse objetivo tão importante para mim.

Ao meu pai José Carlos, pelo incentivo e carinho constantes durante toda a minha existência.

À minha mãe, Ana, meu grande exemplo de caráter, doação e superação.

Aos meus irmãos, Flávia, Paulo Márcio e Leonardo, que sempre me apoiaram e entenderam minha ausência.

Aos meus cunhados, Carlos Márcio e Dayane, pela amizade, disposição em me ajudar e pela alegria.

À minha nova família: meus sogros, Maria Alice e Antônio José; meus cunhados, Juliana e Eduardo e concunhados, Gesmar e Kamila, pelo apoio, amizade e carinho.

Aos meus sobrinhos, Maria Clara, Ana Carolina, Gabriel, Paulo de Tarso, Mariana, Manuela, Valentina e Marina, pelo sorriso confortante e pelos ensinamentos sobre amor em sua forma mais pura.

Aos meus padrinhos, Maria do Carmo e Lenísio, pelo apoio e carinho tão importantes em minha vida.

Aos meus amigos e familiares, pelo apoio e amizade.

Ao Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, por fornecer meios adequados à realização deste projeto.

Ao professor e coordenador da pós-graduação, Carlos Henrique, pelos ensinamentos transmitidos com muita paciência.

Aos funcionários do setor de pós-graduação, pela disponibilidade e atenção.

À professora Fabiane, por me auxiliar na revisão gramatical.

Aos professores e médicos administrativos ligados aos setores da Pediatria, pelo auxílio e colaboração com os compromissos ligados ao mestrado, no último ano de minha residência.

À Dra Érica, pela disposição no fornecimento dos dados do trabalho e, juntamente com a Dra. Cristina, pela competência em transmitir conhecimentos em pediatria e gastroenterologia.

Às amigas nutricionistas, Flávia e Luciana, pela boa vontade e disponibilidade em me ajudar em vários momentos.

Às companheiras Dra. Karla, Marina e Virgínia, pela troca de experiências, entendimento e colaboração.

À colega Érica, parceira fiel nas aulas ministradas no primeiro ano do curso.

Enfim, agradeço novamente a Deus pela minha vida e por todas essas pessoas maravilhosas que colocou em meu caminho.

## RESUMO

**Introdução:** Pacientes com paralisia cerebral, frequentemente, apresentam disfunção do trato gastrointestinal e a esofagite eosinofílica pode estar presente.

**Objetivo:** O objetivo deste estudo é descrever prontuários médicos de pacientes pediátricos com paralisia cerebral associada a esofagite eosinofílica.

**Métodos:** Estudo transversal, retrospectivo e descritivo que avalia os dados de prontuários médicos de pacientes pediátricos com diagnóstico de paralisia cerebral e esofagite eosinofílica em um centro terciário de Gastroenterologia Pediátrica entre agosto de 2005 e agosto de 2013.

**Resultados:** 131 pacientes com paralisia cerebral foram acompanhados no Ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica da Universidade Federal de Uberlândia. Sete tinham esofagite eosinofílica associada. A idade variou de 70 a 156 meses com uma média de 104,7 meses. A idade de detecção da eosinofilia esofágica variou de 23 a 112 meses, com uma média de 52,3 meses. Cinco dos sete pacientes preencheram critérios diagnósticos de esofagite eosinofílica.

**Conclusão:** Desordens gastrointestinais são o principal problema crônico na maioria das crianças com paralisia cerebral. A investigação de esofagite eosinofílica deve ser realizada regularmente nesses pacientes, já que esta entidade pode se sobrepor a outras doenças gastrointestinais.

**Palavras-chave:** esofagite eosinofílica, paralisia cerebral, criança.



## ABSTRACT

**Introduction:** Cerebral palsy patients often have dysfunction of the gastrointestinal tract and eosinophilic esophagitis can be present.

**Objective:** The aim of this study is to describe medical records of pediatric patients with cerebral palsy related to eosinophilic esophagitis.

**Methods:** Cross-sectional, retrospective and descriptive study that evaluates the medical records data of pediatric patients with diagnosis of cerebral palsy and eosinophilic esophagitis in a tertiary center of Pediatric Gastroenterology between August 2005 and August 2013.

**Results:** A hundred and thirty-one patients with cerebral palsy were followed in Ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica da Universidade Federal de Uberlândia. Seven had eosinophilic esophagitis associated. The age ranged from 70 to 156 months with a mean average of 104.7 months. The age of detection of esophageal eosinophilia ranged from 23 to 112 months, with a mean of 52.3 months. Five of seven patients filled the criteria for eosinophilic esophagitis.

**Conclusion:** Gastrointestinal disorders are the major chronic problem in most of children with cerebral palsy. The investigation of eosinophilic esophagitis should be done regularly in those patients, once this entity could overlap other gastrointestinal diseases.

**Key-words:** eosinophilic esophagitis, cerebral palsy, children.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Tabela 1 - Critérios diagnósticos da EoE.....	2
Gráfico 1 - Distribuição dos pacientes portadores de PC e EoE de acordo com o gênero...	12
Gráfico 2 - Distribuição dos pacientes com PC e EoE quanto à idade atual.....	12
Gráfico 3 - Distribuição dos pacientes com PC e EoE quanto à causa da paralisia cerebral .....	13
Gráfico 4 - Distribuição quanto à idade ao diagnóstico de EoE.....	13
Gráfico 5 - Distribuição quanto ao número de eosinófilos na biópsia diagnóstica.....	14
Gráfico 6 - Distribuição das manifestações clínicas dos pacientes com PC e EoE.....	14
Gráfico 7 - Distribuição das alterações endoscópicas dos pacientes com PC e EoE.....	15
Tabela 2 - Testes imunológicos dos pacientes com PC com diagnóstico de EoE.....	15
Tabela 3 - Casos clínicos.....	16

## **LISTA DE SIGLAS**

Aa - aminoácido

anti-H2 - antagonista de receptor H2

CGA - campo de grande aumento

DRGE - Doença do Refluxo gastroesofágico

EGD - esofagogastroduodenoscopia

Eo - eosinófilos

EoE - Esofagite eosinofílica

EUA - Estados Unidos da América

F - feminino

GTM - gastrostomia

HCUFU - Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia

IBP - inibidor de bomba de prótons

IgE - imunoglobulina E

IR - Índice de Refluxo

M - masculino

m - meses

NA - Não apresenta

PC - Paralisia cerebral

Th2 - T helper tipo 2

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Histórico.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Definição.....</b>	<b>2</b>
<b>1.3 Epidemiologia.....</b>	<b>2</b>
<b>1.4 Patogenia.....</b>	<b>3</b>
<b>1.5 Manifestações clínicas.....</b>	<b>4</b>
<b>1.6 Achados endoscópicos.....</b>	<b>5</b>
<b>1.7 Características histológicas.....</b>	<b>6</b>
<b>1.8 EoE e Paralisia Cerebral.....</b>	<b>6</b>
1.8.1 Doença do Refluxo Gastroesofágico.....	7
1.8.2 Transtornos da deglutição.....	8
1.8.3 Desnutrição.....	8
1.8.4 EoE em pacientes com PC.....	9
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>10</b>
<b>2.1 Objetivo geral.....</b>	<b>10</b>
<b>2.2 Objetivos específicos.....</b>	<b>10</b>
<b>3 METODOLOGIA.....</b>	<b>11</b>
<b>3.1. Considerações éticas.....</b>	<b>11</b>
<b>3.2 Métodos.....</b>	<b>11</b>
<b>3.3 Estatística.....</b>	<b>11</b>
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>12</b>
<b>4.1 Caracterização dos pacientes.....</b>	<b>12</b>
4.1.1 Distribuição quanto ao gênero.....	12
4.1.2 Distribuição quanto à idade atual.....	12
4.1.3 Distribuição quanto às causas de paralisia cerebral.....	13
4.1.4 Distribuição quanto à idade no diagnóstico.....	13
4.1.5 Distribuição quanto ao número de eosinófilos na biópsia diagnóstica.....	14
<b>4.2 Manifestações clínicas.....</b>	<b>14</b>
<b>4.3 Alterações endoscópicas.....</b>	<b>15</b>
<b>4.4 Testes imunológicos.....</b>	<b>15</b>
<b>4.5 Descrição dos casos clínicos.....</b>	<b>16</b>

4.5.1 Caso 1.....	16
4.5.2 Caso 2.....	17
4.5.3 Caso 3.....	17
4.5.4 Caso 4.....	18
4.5.5 Caso 5.....	18
4.5.6 Caso 6.....	18
4.5.7 Caso7.....	19
<b>5 DISCUSSÃO.....</b>	<b>20</b>
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>24</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Histórico

A esofagite eosinofílica (EoE) é uma doença emergente (FURUTA et al., 2007), tendo apresentado progresso considerável em seu entendimento desde o seu reconhecimento duas décadas atrás (DELLON et al., 2013).

O primeiro caso de acometimento gastrointestinal com infiltração eosinofílica foi descrito em 1977, tratando-se de um homem portador de asma com sintomas de disfagia (DOBBINS; SHEAHAN; BEHAR, 1977). Em 1978, foi descrito o primeiro caso de infiltração eosinofílica do esôfago em um adulto com acalasia vigorosa, sendo considerada uma variante da gastroenterite eosinofílica que poderia predispor à dismotilidade esofágica (LANDRES; KUSTER; STRUM, 1978).

Em 1993, foi realizado estudo comparando pacientes com EoE e esofagite de refluxo, sendo estabelecidas diferenças entre os dois grupos. Nessa ocasião, portanto, a doença foi tida como entidade clínico-patológica com infiltração eosinofílica do esôfago, disfagia em adultos e ausência de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) (ATWOOD et al., 1993). Posteriormente, descreveu-se uma série de pacientes com EoE, sintomas alérgicos e estreitamentos esofágicos que apresentaram boa resposta ao tratamento com corticoesteróides sistêmicos (VITELLAS et al., 1995). Em 1999, foi estabelecida a diferença entre esofagite de refluxo e a EoE baseada na resposta ao tratamento supressor de ácido, sugerindo que a EoE deveria ter um tratamento específico (RUCHELLI et al., 1999).

Nos últimos anos, o número de diagnósticos vem aumentando consideravelmente (SOON et al., 2013), bem como as publicações acerca do assunto. Entre os anos de 1995 e 1996, as publicações relacionadas à EoE indexadas ao MEDLINE totalizavam um número de três, aumentando consideravelmente para quarenta em 2006 (MATIAS et al., 2006). Desde então, esse número vem aumentando progressivamente, sendo que em 2014 observa-se mais de mil publicações relacionadas ao assunto (PUBMED/MEDLINE, 2014).

Em 2007, foi realizado o primeiro consenso internacional para diagnóstico e manejo da EoE, definindo a eosinofilia esofágica como critério necessário para o diagnóstico, mas não suficiente se isolado (FURUTA et al., 2007). Periodicamente, estudiosos no assunto se reúnem a fim de rever conceitos e condutas, atualizando os consensos vigentes. Recentemente, o Colégio Americano de Gastroenterologia publicou o

novo consenso para o diagnóstico e manejo da EoE, ressaltando os conceitos de eosinofilia esofágica e eosinofilia esofágica IBP-responsiva como entidades distintas da EoE (DELLON et al., 2013).

## 1.2 Definição

O consenso sobre a EoE foi originalmente escrito em 2007 e atualizado em 2011 (FURUTA et al., 2007; LIACOURAS et al., 2011). EoE é atualmente definida como uma doença esofágica crônica imunomediada, caracterizada clinicamente por sintomas relacionados à disfunção esofágica e, histologicamente, por inflamação predominantemente eosinofílica (LIACOURAS et al., 2011).

O Colégio Americano de Gastroenterologia, em sua mais recente revisão sobre o assunto (DELLON et al., 2013), reforça que a EoE é uma desordem clínico-patológica diagnosticada considerando informações clínicas e patológicas sem que qualquer desses parâmetros seja interpretado isoladamente. São utilizados os critérios apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 - Critérios diagnósticos da EoE

1. Sintomas clínicos de disfunção esofágica;
2. Inflamação predominantemente eosinofílica à biópsia esofágica, com contagem $\geq 15$ eosinófilos em CGA;
3. Eosinofilia restrita à mucosa esofágica que persiste após curso de IBP;
4. Exclusão de causas secundárias de eosinofilia esofágica.
Obs.: Resposta ao tratamento (dieta de exclusão, corticoesteróides tópicos) apoia, mas não é necessária para o diagnóstico

Fonte: DELLON et al., 2013

## 1.3 Epidemiologia

Durante muitos anos, a EoE vem sendo reconhecida como uma doença pediátrica, entretanto, recentemente, tem sido relatado o aumento da frequência em adultos, afetando todas as idades e todos os grupos étnicos (STRAUMANN; SIMON, 2005; CHERIAN; SMITH; FORBES, 2006; PRASAD et al., 2009; KAPEL et al., 2008).

Segundo Noel e outros autores (NOEL; PUTNAM; ROTHENBERG, 2004), a incidência em crianças aumentou de 0,9 casos/10.000 no ano de 2000 para 1,28 casos/10.000 em 2003, e a prevalência foi estimada em 4,29 casos/10.000. A incidência em adultos alcança 2-6 casos /100.000 pessoas por ano e a prevalência 27/100.000 (STRAUMANN; SIMON, 2005). Prasad e outros autores relataram que nas últimas três décadas a incidência tem aumentado de 0,86/100.000 nos anos de 1976-1985 para 8,78/100.000 nos anos de 1996-2006 (PRASAD et al., 2009).

Um estudo recente realizado nos EUA relata uma prevalência geral da doença de 56,7/100.000, sendo o maior pico entre homens de 35 a 39 anos, chegando a 114,6/100.000 (DELLON et al., 2013).

No Brasil, até o momento, não há estudos de prevalência e incidência, sendo que a produção científica nacional limita-se a algumas séries de casos (CURY; SCHRAIBMAN; FAINTUCH, 2004; FERREIRA et al., 2008; RODRIGUES et al., 2013; PINHEIRO et al., 2013).

A maioria dos autores é concordante quanto à maior ocorrência da doença no sexo masculino, com uma relação de 3:1 a 4:1 (LIACOURAS et al., 2005; LIACOURAS, 2003; NOEL; PUTNAM; ROTHENBERG, 2004; GILL et al., 2007; ORENSTEIN et al., 2000; FOGG; RUCHELLI; SPERGEL, 2003). Vários estudos vêm apresentando padrões para a EoE, mas nenhum deles é patognomônico. O paciente típico da EoE é um homem atópico que apresenta quadro clínico na infância ou durante a terceira ou quarta década de vida (KAPEL et al., 2008; PRASAD et al., 2007). A EoE ocorre na maioria das raças e grupos étnicos, embora vários estudos relatem predominância em brancos não-hispânicos (SPERRY et al., 2012; BOHM et al., 2012).

Existem relatos de ocorrência familiar da doença. Entretanto, é difícil determinar se de fato há predisposição genética ou a explicação é a exposição a condições ambientais similares (ALMANSA et al., 2009; SIMON et al., 2005; WANG; GUPTA; FITZGERALD, 2007; FOGG; RUCHELLI; SPERGEL, 2003; STRAUMANN et al., 2001).

#### **1.4 Patogenia**

Durante os últimos anos, tem-se avançado significativamente no entendimento da EoE (LIACOURAS et al., 2005; BLANCHARD; WANG; ROTHENBERG, 2006). Antígenos alimentares, em particular o leite de vaca, exercem grande papel na patogênese



(LIACOURAS et al., 2005; SPERGEL et al., 2005; MARCKOWITZ et al., 2003; SPERGEL et al., 2002). A EoE é uma reação alimentar mista, com participação de mecanismos IgE-dependentes e IgE-independentes (BLANCHARD; WANG; ROTHENBERG, 2006; SPERGEL et al., 2007), em que as citocinas da célula T helper tipo 2 (Th2), particularmente a interleucina 13 (IL-13), linfopoetina estromal tímica (TSLP) e quimiocinas eosinofílicas, como eotaxina 1-3, são mediadores reconhecidos, facilitando o estabelecimento de um ambiente Th2 (ROTHENBERG et al., 2010; SHERRIL et al., 2010).

Assim, mecanismos dependentes e independentes de IgE, ligados a alérgenos alimentares e aeroalérgenos estão envolvidos no desenvolvimento da doença (ALMANSA et al., 2009; SIMON et al., 2005; WANG; GUPTA; FITZGERALD, 2007; FOGG; RUCHELLI; SPERGEL, 2003; STRAUMANN et al., 2001).

Na história do paciente, tanto pessoal quanto familiar, doenças atópicas como asma brônquica, dermatite atópica, rinite alérgica, conjuntivite alérgica, alergia alimentar e alergia a aeroalérgenos têm sido descritas (FURUTA et al., 2007; STRAUMANN et al., 2001).

### **1.5 Manifestações clínicas**

As manifestações clínicas da EoE são inespecíficas e variam com a idade. Lactentes e pré-escolares normalmente apresentam dificuldades alimentares, enquanto crianças em idade escolar apresentam vômitos ou dor (ACEVES et al., 2009; MUKKADA et al., 2010).

Em crianças, os sintomas mais comumente sugestivos de EoE são aversão alimentar, vômitos e regurgitação, sintomas de DRGE refratários ao tratamento clínico e cirúrgico, impactação alimentar, disfagia e falência de crescimento (FURUTA et al., 2007).

Na população adulta, a EoE se manifesta de acordo com sua evolução, com sintomas silenciosos e intermitentes até intensos e persistentes (KATZKA, 2008). A maioria dos adultos com essa doença apresenta sua forma clássica de apresentação relacionada, principalmente, à impactação alimentar ou disfagia intermitente (FURUTA et al., 2007; ATKINS et al., 2009). A disfagia para sólidos é o sintoma mais comum (PRASAD et al., 2007; MACKENZIE et al., 2008) e a impactação alimentar necessitando remoção endoscópica ocorre em 33 – 54% dos pacientes adultos com EoE (DESAI et al., 2005). Outros sintomas incluem dor torácica, pirose e dor epigástrica (FASS; GASIOROWSKA, 2008).

O quadro clínico é marcado por diversos sintomas já citados quando não respondem ao tratamento com inibidores de bomba de prótons (IBP) (FURUTA et al., 2007; LIACOURAS et al., 2005; LEE et al., 2009; SPERGEL et al., 2009; PRASAD; TALLEY, 2008).

Há relatos de manifestações extraesofágicas da EoE, acometendo o trato respiratório, que incluem rinite, sinusite, adenoidite, pneumonia, sibilos, disfonia, rouquidão e tosse (DAUER et al., 2005; ORENSTEIN et al., 2000; THOMPSON; ORVIDAS, 2008; PUTNAM, 2008). Além disso, doenças laríngeas podem ser manifestações da EoE com estenose subglótica (HARTNICK et al., 2002; DAUER et al., 2006; THOMPSON et al., 2006), cistos e nódulos das pregas vocais (THOMPSON; ORVIDAS, 2008; THOMPSON et al., 2006; MANDELL; YELLON, 2007), laringite recorrente (PUTNAM, 2006) e edema laríngeo crônico refratário ao tratamento convencional de DRGE (HARTNICK et al., 2002; DAUER et al., 2006).

### **1.6 Achados endoscópicos**

As alterações endoscópicas em pacientes com EoE são encontradas também em outras doenças esofágicas e, portanto, nenhuma delas pode ser considerada patognomônica.

As alterações encontradas incluem anéis esofágicos fixos, também descritos como traquealização ou aparência corrugada, placas ou exsudatos brancacentos, estrias longitudinais, edema também referido como palidez de mucosa e hipovascularização, estreitamento esofágico difuso e lacerações induzidas pela passagem do endoscópio, manifestando fragilidade da mucosa (LIACOURAS et al., 2011; GUPTA et al., 1997; STRAUMANN et al., 2003; STRAUMANN et al., 2004; KIM et al., 2012).

Foi realizada uma metanálise acerca dos achados endoscópicos que encontrou sensibilidade, especificidade e valores preditivos que, isolados, são insuficientes para o diagnóstico de EoE (KIM et al., 2012). Além disso, ressalta-se o fato de que 10-25% dos pacientes com EoE apresentam endoscopia normal (PRASAD et al., 2009; LUCENDO et al., 2007; MULLER et al., 2007).

### **1.7 Características histológicas**

Enquanto não se determina um número de referência exato que estabeleça o diagnóstico de EoE, há o consenso de que o achado de no mínimo 15 eosinófilos, em pelo menos um campo de grande aumento no espécime do esôfago, associado aos outros critérios, seja apropriado para o diagnóstico (LIACOURAS et al., 2011). Existem limitações na contagem dos eosinófilos devido a falta de padronização do tamanho do campo de grande aumento (DELLON et al., 2007) e variabilidade na definição de eosinófilo intra-epitelial com o corante tecidual (COLLINS, 2008). Similar ao que ocorre com os achados endoscópicos, uma contagem elevada de eosinófilos isolada não é específica de EoE (LIACOURAS et al., 2011; RODRIGO et al., 2008).

É importante que outras características histológicas, além da contagem de eosinófilos, sejam observadas. Essas características não são específicas da EoE, mas podem acrescentar informações ao quadro geral do paciente, corroborando para o diagnóstico. Podem ser encontradas alterações como formação de microabscessos eosinofílicos, camada superficial de eosinófilos, grânulos eosinofílicos extracelulares, hiperplasia basal celular, alongamento de papilas, fibrose da lâmina própria e aumento de outras células como linfócitos (COLLINS, 2008).

Estudos preliminares sugerem que a presença de grânulos eosinofílicos extracelulares é uma característica útil para a distinção entre EoE e DRGE (KEPHART et al., 2010; MUELLER et al., 2008; DELLON et al., 2012; PROTHEROE et al., 2009), porém esse dado ainda não foi validado para uso na rotina clínica.

### **1.8 EoE e Paralisia Cerebral**

A paralisia cerebral (PC) é um transtorno crônico e não-progressivo que afeta o movimento, a postura e o tônus, secundário a lesões do sistema nervoso central durante as etapas precoces da vida. A prevalência desse transtorno é de aproximadamente dois por mil nascidos vivos. Apesar dos grandes avanços nos últimos anos em Neonatologia, aumentando a sobrevivência de recém-nascidos prematuros e de baixo peso, a proporção dos que apresentam PC não se tem modificado (WINTER et al., 2002).

Apesar de o acometimento ser basicamente neurológico, outros sistemas são prejudicados, requerendo uma abordagem multidisciplinar no manejo desses pacientes. Praticamente todos os pacientes com PC apresentam sintomas gastrointestinais e/ou alteração do seu estado nutricional em algum momento da vida (DEL GIUDICE et al., 1999). Diante disso, outras doenças que acometem o trato digestivo podem ter seus diagnósticos prejudicados devido à sobreposição de sintomas, dentre elas a EoE. Assim, é importante que se conheça as principais patologias gastrointestinais que esses pacientes enfrentam.

#### 1.8.1 Doença do Refluxo Gastroesofágico

A DRGE em crianças com PC é um transtorno bem conhecido. É atribuído a uma alteração da motilidade que afeta o esôfago e o esfíncter esofágico inferior, provocando regurgitação retrógrada e involuntária do conteúdo gástrico até o esôfago. Sua prevalência varia entre 20 a 90% (SPIROGLOU et al., 2004). Do ponto de vista clínico, ocorrem sintomas como vômitos e hematêmese. A dificuldade desses pacientes em se expressar dificulta o diagnóstico. É necessário suspeita de DRGE quando houver relatos de dor, irritabilidade, recusa alimentar, sialorréia e hipertonia de face e pescoço. Outros sinais indiretos são as erosões dentais, a anemia e a hipoproteinemia (DE VEER et al., 2008; VANDENPLAS et al., 2009; SULLIVAN, 2008). Também se deve suspeitar diante de desnutrição e complicações respiratórias como apneia, asma, tosse crônica e infecções respiratórias de repetição.

A avaliação de DRGE requer um alto índice de suspeição e os métodos propedêuticos servem tanto para diagnosticar quanto para descartar outros diagnósticos (VANDENPLAS et al., 2009). A pHmetria de 24 horas era considerada o exame de referência para o diagnóstico de DRGE. Atualmente, a impedanciometria esofágica intraluminal é o padrão-ouro. Ainda assim, a pHmetria é amplamente utilizada pela sua maior disponibilidade. O uso da endoscopia digestiva alta estaria reservado para casos de suspeita de esofagite.

O tratamento da DRGE se baseia no uso de IBP. O tratamento cirúrgico com funduplicatura pela técnica de Nissen continua sendo a técnica de eleição. Nos pacientes com PC, está relacionada a um alto índice de recorrência e morbidade, com relatos de até 59% de complicações pós-operatórias, sendo a mais frequente a recorrência dos sintomas

em até 40% dos casos (KIMBER; KIELY; SPITZ, 1998). A taxa de mortalidade alcança 3% das intervenções. Esses dados aliados à boa ação dos IBP tornam esse tratamento reservado para casos de esofagite grave (HILL et al., 1996); complicações esofágicas, como esôfago de Barret e broncoaspirações (SCHWARZ et al., 2001). Estudos descritivos sugerem que a colocação de gastrostomia, aberta ou laparoscópica, em crianças com transtornos neurológicos, favorece o aparecimento ou piora de refluxo pré-existente (CATTO-SMITH; JIMENEZ, 2006).

### 1.8.2 Transtornos da deglutição

A deglutição normal tem dois conceitos importantes relacionados a sua função a serem destacados: a eficácia da deglutição, que permite um adequado desenvolvimento pôndero-estatural e hidratação; e a segurança, que permite o fechamento da via aérea durante a ingesta, evitando a passagem de alimentos para ela (GONZÁLEZ et al., 2010). A deglutição normal consiste de três fases: oral, faríngea e esofágica. A disfagia orofaríngea é aquela que afeta as duas primeiras fases da deglutição, enquanto a esofágica afeta a última fase. Praticamente todos os pacientes com PC apresentam algum sinal de disfagia, sendo a orofaríngea a mais comum. Até 90% desses pacientes apresentam disfunção oromotora (CALIS et al., 2008).

Deve-se suspeitar desse tipo de transtorno nos pacientes que durante a ingesta apresentam engasgos, cianose, sudorese, fadiga, congestão ocular, ingesta prolongada (superiores a 45-60 minutos) ou clínica respiratória de repetição.

Na prática clínica, existem poucos centros especializados nesse tipo de transtorno que possuam métodos específicos de diagnóstico. Portanto, a gastrostomia é uma técnica de eleição nos casos em que há dificuldade clínica para a deglutição, aspirações frequentes, doença respiratória crônica, desnutrição grave com impossibilidade de alimentação adequada por via oral (ROGERS, 2004).

### 1.8.3 Desnutrição

As crianças com PC têm um risco aumentado de apresentar problemas nutricionais. A prevalência de desnutrição nesses pacientes está em torno de 40-90% (TROUGHTON; HILL, 2001; MARCHAND; MOTIL, 2006). Alguns fatos justificam esse maior risco, como a ingesta insuficiente, por transtornos da deglutição e DRGE; o aumento das perdas,

por vômitos; e o aumento das necessidades basais, por convulsões e hipertonia (GONZÁLEZ et al., 2010).

#### 1.8.4 EoE em pacientes com PC

Até o momento, não há publicações referentes a EoE em pacientes com PC.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Descrever os dados de prontuários médicos de pacientes acompanhados em um serviço de referência e portadores de paralisia cerebral associada ao diagnóstico de esofagite eosinofílica.

### **2.2 Objetivos específicos**

a) Avaliar dados dos prontuários desses pacientes quanto ao quadro clínico, às doenças associadas, aos tratamentos realizados, ao tipo de dieta, à via de alimentação, aos resultados de testes como pHmetria de 24 horas e testes alérgicos e à evolução clínica;

b) Verificar o preenchimento adequado dos critérios para diagnóstico de esofagite eosinofílica.

### **3 METODOLOGIA**

#### **3.1 Considerações éticas**

O presente trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia (aprovação 759/09).

#### **3.2 Métodos**

Trata-se de um estudo transversal, descritivo e retrospectivo realizado através da análise de prontuários dos pacientes portadores de paralisia cerebral quando associada ao diagnóstico de esofagite eosinofílica, acompanhados no ambulatório de Gastroenterologia Pediátrica do HC-UFU no período de agosto de 2005 a agosto de 2013.

Esse trabalho constitui parte de um estudo realizado anteriormente nesse mesmo serviço, que descreveu dados dos pacientes da faixa etária pediátrica, portadores de esofagite eosinofílica, acompanhados no mesmo ambulatório. Na ocasião, os pacientes portadores de paralisia cerebral foram excluídos, sendo resguardados para o presente trabalho. Os pacientes da faixa etária pediátrica portadores de paralisia cerebral acompanhados no serviço foram levantados sendo incluídos nesse estudo aqueles que apresentavam diagnóstico associado de esofagite eosinofílica.

Foram coletados os seguintes dados: idade atual, idade no diagnóstico, sexo, sinais e sintomas, achados endoscópicos e anatomopatológicos, testes realizados como pHmetria de 24 horas, prick test e patch test, tratamentos realizados, tipo de dieta, via de alimentação, histórico de cirurgia anti-refluxo e evolução clínica.

#### **3.3 Estatística**

Foi utilizada a estatística descritiva para a demonstração dos casos do estudo.



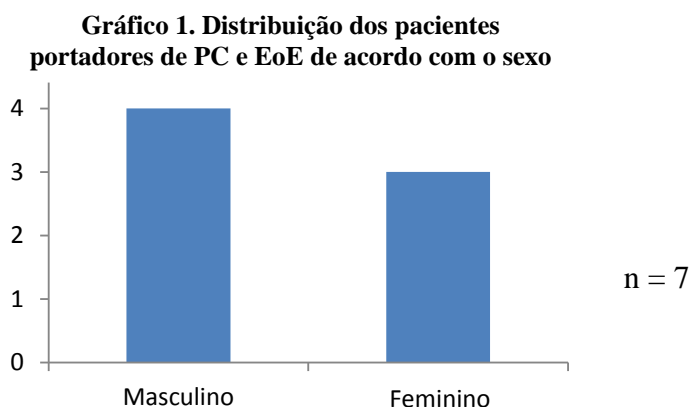
## 4 RESULTADOS

### 4.1 Caracterização dos pacientes

São acompanhadas 136 crianças portadoras de PC no ambulatório de pediatria do HCUFU, segundo levantamento do próprio serviço nos anos de 2011 e 2012. Dentre essas crianças, foram encontrados sete pacientes com diagnóstico de EoE associado, em acompanhamento paralelo no ambulatório de gastroenterologia do mesmo serviço.

#### 4.1.1 Distribuição quanto ao gênero

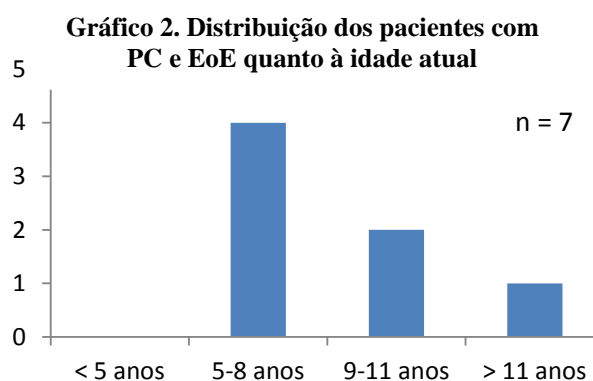
Do total de pacientes, quatro eram do sexo masculino, conforme demonstrado no Gráfico 1.



FONTE: NÁPOLIS, (2014)

#### 4.1.2 Distribuição quanto à idade atual

A idade dos pacientes no momento da avaliação variou de 70 a 156 meses com uma média de 104,7 meses, conforme apresentado no Gráfico 2.

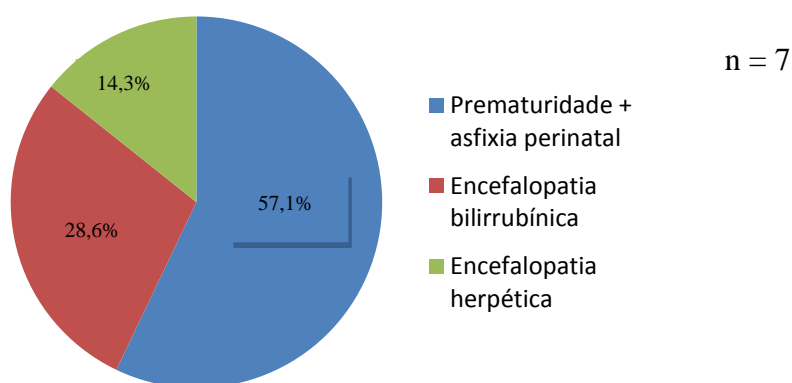


FONTE: NÁPOLIS, (2014)

#### 4.1.3 Distribuição quanto às causas da paralisia cerebral

Prematuridade associada com asfixia perinatal foi a causa de paralisia cerebral em quatro pacientes (57,1%), encefalopatia bilirrubínica, em dois pacientes (28,6%), e em um paciente (14,3%) a causa não foi relacionada ao período perinatal, mas à encefalite herpética na idade pré-escolar.

**Gráfico 3. Distribuição dos pacientes com PC e EoE quanto à causa da paralisia cerebral**

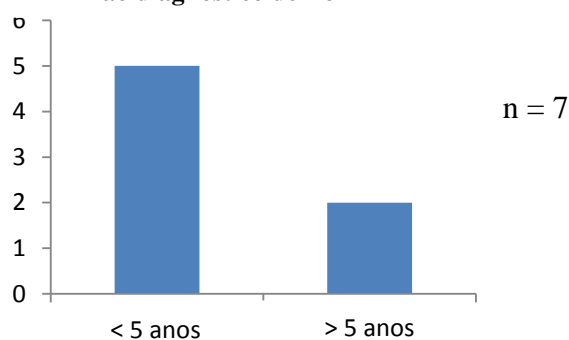


FONTE: NÁPOLIS, (2014)

#### 4.1.4 Distribuição quanto à idade ao diagnóstico

A idade de detecção da EoE nos pacientes variou de 23 a 112 meses, com uma média de 52,3 meses.

**Gráfico 4. Distribuição quanto à idade ao diagnóstico de EoE**

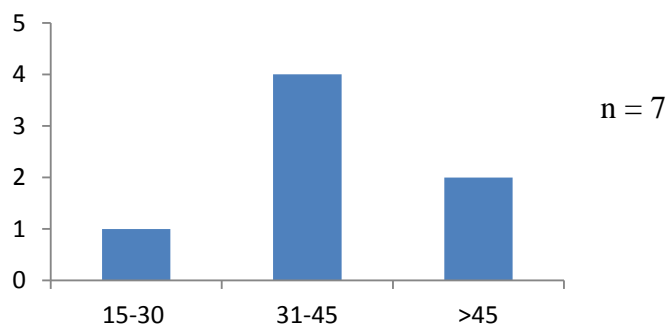


FONTE: NÁPOLIS, (2014)

#### 4.1.5 Distribuição quanto ao número de eosinófilos na biópsia diagnóstica

O número de eosinófilos no esôfago ao diagnóstico variou de 20 a 50 Eo/CGA com uma média de 35 eosinófilos.

**Gráfico 5. Distribuição quanto ao número de eosinófilos na biópsia**

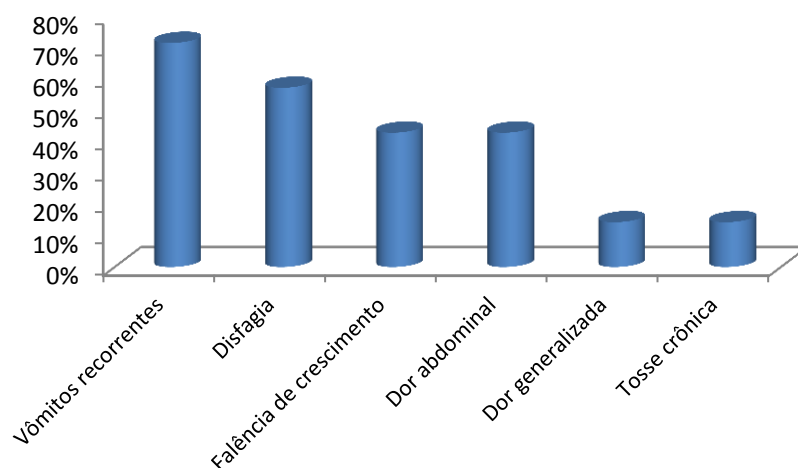


FONTE: NÁPOLIS, (2014)

#### 4.2 Manifestações clínicas

Os sinais e sintomas apresentados pelos pacientes estão apresentados no gráfico 6.

**Gráfico 6. Distribuição das manifestações clínicas dos pacientes com PC e EoE.**

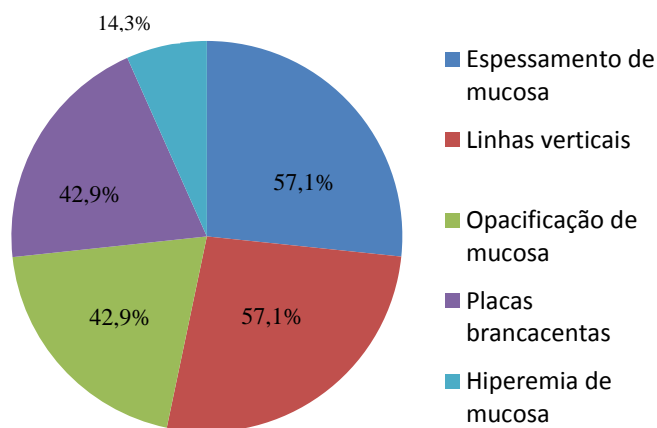


FONTE: NÁPOLIS, (2014)

### 4.3 Alterações endoscópicas

Pacientes com PC apresentando sintomas gastrointestinais foram submetidos à esofagogastroduodenoscopia (EGD) com biópsias. Todos os pacientes apresentaram alterações endoscópicas sugestivas no exame que detectou eosinofilia esofágica na análise histológica, conforme o gráfico 7.

**Gráfico 7. Distribuição das alterações endoscópicas dos pacientes com PC e EoE.**



FONTE: NÁPOLIS, (2014)

### 4.4 Testes imunológicos

**Tabela 2. Testes alérgicos dos pacientes com PC com diagnóstico de EoE**

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7
IgE total	25,7	108	NA	NA	NA	NA	NA
Patch test (leite, ovo, soja, trigo e milho)	negativo	negativo	NA	negativo	negativo	negativo	NA
Prick test (leite, ovo, soja, trigo e milho)	NA	NA	NA	NA	negativo	NA	NA
IgE para leite de vaca	<0,1	<0,35	NA	0,2	NA	1,26	<0,35
IgE para clara de ovo	0,19	<0,35	NA	8,58	NA	9,99	4,91
IgE para gema de ovo	0,14	<0,35	NA	5,24	NA	5,54	0,65
IgE para soja	0,76	<0,35	NA	<0,1	NA	0,24	0,49
IgE para trigo	0,76	<0,35	NA	<0,1	NA	<0,1	0,36
IgE para milho	0,95	NA	NA	<0,1	NA	<0,1	0,68

FONTE: NÁPOLIS, (2014)

NA – Não apresenta

## 4.5 Descrição dos casos clínicos

Os casos clínicos estão sumarizados na Tabela 3.

**Tabela 3. Casos clínicos**

Dados/ Pacientes	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4	Caso 5	Caso 6	Caso 7
Idade (m)	78	122	156	105	70	84	118
Sexo	M	F	M	F	M	F	M
Idade de aparecimento de EE (m)	42	65	112	50	35	39	23
Sintomas	Vômitos, baixo ganho de peso, disfagia	Vômitos, baixo ganho de peso, dor abdominal	Dor não localizada e abdominal	Vômitos, baixo ganho de peso, disfagia	Disfagia	Vômitos, dor e distensão abdominal	Vômitos, tosse crônica e disfagia
Achados endoscópicos	Opacificação, espessamento de mucosa, aspecto granuloso, estrias (terço distal)	Hiperemia de mucosa, erosão (terço distal)	<i>Não disponível</i>	Espessamento de mucosa, estrias e sulcos (2/3 distais)	Espessamento e palidez de mucosa, estrias (terço distal)	Granulado fino brancacento (1/3 distal)	Opacificação e espessamento de mucosa, placas fibrinóides, estrias (terço médio e distal): papel crepon
Achados patológicos PHmetria (IR/De Meester)	32 Eo/CGA NA	>50 Eo/CGA 8,1% / 22,7	> 50 Eo/CGA NA	40 Eo/CGA 24,3% / 96,3	33 Eo/CGA 6% / 18,3	> 30 Eo/CGA 22,9% / 79,1	22 Eo/CGA normal
Via de alimentação	GTM	GTM	GTM	GTM	GTM	GTM	GTM
Válvula anti-refluxo	NA	Nissen	NA	NA	Nissen	Nissen	Nissen
Resposta clínica/patológica a IBP	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Dieta	Fórmula de aa, extensamente hidrolisada e complementar	Fórmula de soja e complementar	Fórmula de aa, extensamente hidrolisada e complementar	Exclusão de ovo	Dieta livre	Dieta livre	Fórmula de aa e complementar. Exclusão de ovo
Medicamentos pré-diagnóstico	IBP, anti-H2 e procinético	IBP, cisaprida	IBP	IBP, anti-H2 e procinético	IBP, anti-H2 e procinético	IBP, anti-H2 e procinético	IBP, anti-H2 e procinético
Medicamentos pós-diagnóstico	IBP	Fluticasona	Fluticasona, IBP	IBP	Fluticasona	Fluticasona	Fluticasona

FONTE: NÁPOLIS, (2014)

### 4.5.1 Caso 1

L.S.S., 6 anos de idade, sexo masculino, apresentava vômitos, baixo ganho de peso e disfagia desde lactente, sem resposta clínica ao tratamento medicamentoso de DRGE. O paciente foi submetido à gastrostomia endoscópica com 1 ano de idade sem melhora dos sintomas. A biópsia apresentou eosinofilia restrita ao esôfago (32 Eo/CGA), que persistiu após um curso de IBP em altas doses por mais de 8 semanas (>50 Eo/CGA).

O *patch test* para os principais alérgenos alimentares foi negativo. Dieta elementar foi realizada com melhora clínica, mas não histológica. O paciente foi considerado inapropriado para o tratamento com corticoesteróide inalatório deglutido devido ao seu grave distúrbio de deglutição.

#### 4.5.2 Caso 2

R.C.L., 10 anos de idade, sexo feminino, apresentou baixo ganho de peso desde o nascimento, associado a dor abdominal e vômitos frequentes entre 12 e 24 meses de vida, sem melhora com tratamento de DRGE. Aos 2 anos de idade, ela recebeu alimentação por via nasogástrica com melhora parcial do ganho de peso. Após 5 anos de idade, ela realizou diversas EGD com biópsias que detectaram eosinofilia esofágica e raros eosinófilos na mucosa duodenal em uso de IBP em baixas doses. Aos 8 anos, ela recebeu um curso de IBP em altas doses por mais de 8 semanas e manteve eosinofilia esofágica (25-50 Eo/CGA). Ela também fez uso de corticoesteróide deglutido, o que foi descontinuado pelo distúrbio de deglutição. O resultado da pHmetria de 24 horas foi sugestivo de DRGE. Testes alérgicos foram negativos. Foi submetida à gastrostomia e cirurgia anti-refluxo aos 9 anos de idade, com regressão total das manifestações clínicas e da eosinofilia esofágica.

#### 4.5.3 Caso 3

L.A.L.S., 13 anos de idade, sexo masculino, gastrostomizado desde os 6 anos de idade devido a um distúrbio de deglutição, apresentando dor abdominal crônica e vômitos. Aos 9 anos, foi submetido à EGD com biópsia que detectou eosinofilia esofágica (>50 Eo/CGA) e frequentes eosinófilos na mucosa duodenal. Fez uso de IBP em dose aproximada de 2 mg/kg/dia e corticoesteróide inalatório deglutido com persistência da eosinofilia. Apresentou redução dos vômitos com IBP e melhora da dor após exclusão do leite de vaca da dieta. Não apresenta resultados de testes alérgicos. Algum tempo depois a dor abdominal recidivou, sendo então realizada dieta elementar, o que resultou em boa resposta clínica e histológica (ausência de Eo na biópsia esofágica). Atualmente, está em processo de desencadeamento com leite de vaca, mantendo remissão clínica.

#### 4.5.4 Caso 4

V.T.S., 8 anos de idade, sexo feminino, apresentava baixo ganho de peso, vômitos e disfagia desde lactente, com resposta clínica parcial ao tratamento de DRGE. Apresentava também pneumonia recorrente. Foi submetida à gastrostomia aos 2 anos de idade devido a um distúrbio de deglutição. Aos 8 anos, realizou uma EGD com biópsia que detectou eosinofilia esofágica (40 Eo/CGA) que remitiu após um curso de IBP com dose de aproximadamente 2 mg/kg/dia por 8 semanas (5 Eo/CGA) associado à melhora clínica durante o uso. Apresentou urticária imediatamente após ingestão de ovo com dosagens de IgE específica para clara de ovo e gema de ovo de 8,58 e 5,24, respectivamente. Após a suspensão do IBP e manutenção da exclusão de ovo da dieta, apresentou recidiva da eosinofilia esofágica (70 Eo / CGA). O resultado da pHmetria de 24 horas foi sugestivo de DRGE. Tratamento com corticoesteróide inalatório deglutido foi iniciado.

#### 4.5.5 Caso 5

C.H.M.M., 5 anos de idade, sexo masculino, apresentava distúrbio de deglutição grave com duas pneumonias aspirativas. O resultado da pHmetria foi sugestivo de DRGE e a EGD com biópsia detectou eosinofilia esofágica (33 Eo/CGA) aos 2 anos de idade. Recebeu um curso de IBP com dose de 2 mg/kg/dia por mais de 8 semanas, mantendo eosinofilia esofágica (>20 Eo/CGA). Testes alérgicos foram negativos. Foi tratado com corticoesteróide inalatório deglutido e IBP em baixas doses, apresentando remissão clínica e histológica em posterior endoscopia. Aos 4 anos de idade, foi submetido à gastrostomia com correção cirúrgica do refluxo, que resultou em melhora clínica.

#### 4.5.6 Caso 6

I.S.R., 7 anos de idade, sexo feminino, apresentava vômitos, dor e distensão abdominal desde os dois meses de idade, com resposta clínica parcial ao uso de IBP e dieta elementar. Apresentou urticária e vômitos após ingestão de leite de vaca e ovo, com dosagens de IgE específica para leite de vaca, clara de ovo e gema de ovo de 1,26 Ku/l, 9,99 Ku/l e 5,54 Ku/l, respectivamente. Alergia alimentar foi confirmada por provocação

oral. Realizou patch test para os principais alérgenos alimentares, que foi negativo. Aos 2 anos de idade, foi detectada eosinofilia esofágica ( $>30$  Eo/CGA) que persistiu após curso de IBP em dose inferior a 2 mg/kg/dia e dieta elementar (22 Eo/CGA). O resultado da pHmetria foi sugestivo de DRGE. Foi submetida à gastrostomia com correção cirúrgica do refluxo aos 5 anos de idade, com regressão clínica e histológica total em endoscopia realizada dois meses após (0 Eo/CGA).

#### 4.5.7 Caso 7

J.W.F., 9 anos de idade, sexo masculino, apresentava vômitos, disfagia e tosse crônica, principalmente após alimentação desde lactente. Recebeu tratamento para DRGE e dieta exclusiva de leite de vaca, sem resposta clínica. O resultado da pHmetria não apresentou alterações. A primeira EGD com biópsia, aos 2 anos de idade, apresentou eosinofilia esofágica (22 Eo/CGA) que remitiu após um curso de IBP em baixas doses e uso de corticoesteróide inalatório deglutido (12 Eo/CGA) mas sem melhora clínica. Foi detectada IgE específica para clara de ovo de 4,91. Como apresentava sintomas persistentes, EGD com biópsia foi repetida em uso de IBP em altas doses por 8 semanas e em exclusão de ovo e leite de vaca da dieta, com remissão histológica (0 Eo/CGA), mas vômitos e tosse esporádica persistiram. Foi submetido à gastrostomia e correção cirúrgica do refluxo aos 7 anos de idade, apresentando melhora clínica. A análise histológica realizada após o procedimento apresentava recorrência da eosinofilia esofágica em terço distal (20 Eo/CGA), sendo iniciado budesonida viscosa deglutida, com melhora, então, da eosinofilia.



## 5 DISCUSSÃO

A EoE, doença descoberta recentemente, tornou-se nos últimos anos uma entidade de importância crescente, haja vista o aumento progressivo da incidência e da prevalência dessa doença evidenciada em diversos estudos (SOON, 2013).

Como esperado, com a descoberta de uma nova entidade patológica, o entusiasmo inicial foi seguido de dúvidas e questões fundamentais ainda não esclarecidas. Um progresso considerável vem sendo observado nos últimos anos acerca do conhecimento sobre a EoE. Ainda assim, várias questões permanecem obscuras. Dentre elas, ressalta-se a ocorrência da doença em grupos especiais, como o dos pacientes portadores de PC.

O setor de pediatria do HC-UFU é um centro especializado no tratamento de crianças portadoras de PC, dispondo de equipe multiprofissional engajada no manejo e acompanhamento dessas crianças. Acompanhando a tendência mundial acerca da EoE, observou-se no setor um aumento considerável no número de diagnósticos. Nesse sentido, houve a necessidade de conhecer essa nova entidade inserida no grupo de pacientes portadores de PC acompanhados nesse serviço de referência.

Na literatura, até o momento desse estudo, não é encontrado nenhum trabalho que avalie a EoE em pacientes portadores de PC (PUBMED/MEDLINE, 2014), não sendo possível a comparação dos resultados encontrados com achados similares de outros autores. Os resultados, portanto, são inseridos na literatura referentes a casos de EoE em crianças.

Os pacientes apresentados nesse estudo eram, em sua maioria, do sexo masculino. Desde os primeiros relatos de EoE, é reconhecida maior frequência em indivíduos do sexo masculino (FURUTA et al., 2007; PRASAD et al., 2009; KAPEL et al., 2008). A idade ao diagnóstico nos pacientes portadores de PC do presente estudo foi mais baixa em relação à idade das crianças em geral encontrada na literatura. A EoE é mais frequentemente diagnosticada em crianças na idade escolar (CHEHADE; SAMPSON, 2008). Essa divergência pode se dever ao fato de que as crianças portadoras de PC apresentam, frequentemente, distúrbios gastrointestinais desde o nascimento e, assim, são precocemente submetidas a exames e procedimentos endoscópicos.

As causas perinatais foram as mais frequentes etiologias da PC, sendo que a asfixia perinatal foi a principal causa, o que é corroborado pela literatura acerca do assunto (SOLEIMANI; VAMEGHI; BIGLARIAN, 2013). A prematuridade esteve associada aos

casos de asfixia perinatal, o que reafirma tal condição como um possível fator de risco para PC (JENSEN et al., 2013).

O número de eosinófilos à biópsia que atribuiu o diagnóstico de EoE nos pacientes do estudo era maior que 15 Eo/CGA, obedecendo o limite mínimo estabelecido para diagnóstico (DELLON et al., 2013). Acima desse número, a contagem apresentou variação importante, entretanto, não se tem até o momento uma classificação da doença ou mesmo definição de outros diagnósticos que considerem esse quesito (SOON, 2013).

As manifestações clínicas mais frequentes nos pacientes desse estudo foram vômitos e disfagia. Segundo alguns autores, a EoE em crianças apresenta sintomatologia inespecífica, variando com a idade. Tem-se mais dificuldades alimentares em lactentes e pré-escolares, enquanto os vômitos e dor são manifestações mais vistas em escolares (ACEVES et al., 2009; MUKKADA et al., 2010). É possível que essa evolução não tenha sido vista nos pacientes do estudo porque eles apresentam distúrbios gastrointestinais frequentemente, devido à PC, podendo haver uma sobreposição de sintomatologias.

As alterações endoscópicas apresentadas ao diagnóstico variaram de apenas hiperemia de mucosa até estrias longitudinais e placas brancacentas. Todas as alterações encontradas podem ser atribuídas à EoE, embora a ausência de alterações macroscópicas não afaste o diagnóstico, o que ocorre em 20 a 25% dos casos (PRASAD et al., 2009; LUCENDO et al., 2007; MULLER et al., 2007).

Na descrição dos casos clínicos, observa-se algumas questões a serem comentadas sobre a realização do diagnóstico de EoE.

Recentemente, estabeleceu-se o conceito de eosinofilia esofágica, que é um achado histológico que deve ser interpretado junto ao contexto clínico. Mais de uma doença pode estar envolvida nesse tipo de inflamação tecidual. Frente ao achado isolado de eosinofilia esofágica, três condições principais devem ser suspeitadas: DRGE, eosinofilia esofágica IBP-responsiva e EoE (NGO et al., 2006; MOLINA-INFANTE et al., 2009). A avaliação de pacientes com PC e eosinofilia esofágica deve ser realizada cuidadosamente para estabelecer o diagnóstico de EoE ou não. Uma falha diagnóstica ou mesmo um atraso no diagnóstico poderia impedir o tratamento adequado ao paciente e, portanto, uma melhor qualidade de vida. Por outro lado, o sobrediagnóstico acrescentaria uma doença à história do paciente, também interferindo na sua qualidade de vida e de seus familiares.

Todos os pacientes nesse estudo apresentavam sintomas relacionados à disfunção esofágica e inflamação eosinofílica com pelo menos 15 Eo/CGA, que são

critérios iniciais para o diagnóstico de EoE. Entretanto, nem todos os pacientes preencheram os outros critérios para o diagnóstico dessa entidade (DELLON et al. 2013).

Os casos 1,2,3,5 e 7 apresentaram evolução e testes consistentes com o diagnóstico de EoE com eosinofilia esofágica persistente após um curso de IBP em dose maior ou igual a 2 mg/kg/dia por pelo menos 8 semanas. O paciente do caso 2 preencheu critérios para o diagnóstico, mas melhorou clinicamente e histologicamente após realização de gastrostomia e cirurgia anti-refluxo, deixando uma dúvida quanto ao diagnóstico de EoE. Por outro lado, o caso 4 apresentou remissão histológica após IBP em altas doses, sendo os diagnósticos de DRGE ou eosinofilia esofágica IBP-responsiva mais apropriados para este paciente. De fato, considerando o resultado da pHmetria de 24 horas, o diagnóstico de DRGE seria mais apropriado. No caso 6, não foi usada dose adequada de IBP para estabelecer o diagnóstico de EoE. Além disso, correlacionando o resultado da pHmetria com a remissão clínica e histológica apresentada após a realização de gastrostomia e cirurgia anti-refluxo, seria razoável atribuir os achados a um caso de DRGE. No caso 7, a exclusão de alimentos associados à alergia alimentar no paciente, juntamente com o uso de IBP em altas doses, foram realizados e, portanto, não se sabe ao certo qual das ações foi responsável pela melhora. Esse paciente também apresentou melhora após realização de gastrostomia e cirurgia anti-refluxo, mas, novamente apresentou eosinofilia esofágica durante sua evolução, o que é consistente com o diagnóstico de EoE.

Foram encontrados eosinófilos na biópsia da mucosa duodenal nos casos 2 e 3, com descrição de raros e frequentes, respectivamente. Pode ocorrer a presença de eosinófilos em outras partes do trato gastrointestinal, além do esôfago, e o ponto de corte para suspeição de gastroenterite eosinofílica é de 20 Eo/CGA. Entretanto, em ambos os casos não há descrição patológica da contagem de eosinófilos para apontar se é um achado normal ou alterado para a mucosa duodenal (LIMA et al., 2012).

O diagnóstico de EoE pareceu apropriado para os casos 1,2,3,5 e 7 e inapropriado para os casos 4 e 6.

Publicações recentes confirmam que as desordens gastrointestinais são o maior problema crônico das crianças com PC ou transtornos do neurodesenvolvimento (GONZÁLEZ et al., 2010). DRGE deve ser suspeitada devido a sua frequência nessa população, mas outras condições devem ser supeitadas de acordo com a apresentação e evolução.

Em estudo prévio, antes do reconhecimento da EoE como doença, os autores concluíram que, em crianças com prejuízo neurológico não responsivas ao tratamento convencional de DRGE, um curso de dieta altamente restritiva com fórmula de aminoácido traria uma melhora imediata e sustentada dos sintomas gastrointestinais e da esofagite a longo prazo comprovada endoscopicamente e histologicamente. Essa melhora provavelmente ocorreu pelo fato desses pacientes serem portadores de EoE (MIELE et al., 2002).

No recente consenso publicado em 2013, devido à dificuldade em realizar dietas de exclusão e ao impacto que essas dietas têm sobre a qualidade de vida do paciente, foi sugerido que os pacientes recebam tratamento inicial com corticoesteróides inalatórios deglutidos para o controle dos sintomas e da inflamação. Se esse controle não for alcançado, deve-se conduzir a investigação de alergia alimentar e realizar a exclusão dos alimentos suspeitos (DELLON et al., 2013). Entretanto, esse mesmo consenso e outros estudos mantêm a possibilidade de iniciar o tratamento com dieta de eliminação (elementar, kagalwalla ou dirigida) de acordo com a experiência de cada serviço (DELLON et al., 2013; ASSA'AD; PUTNAM; COLLINS, 2007; DAVIS; ROTHENBERG, 2013).

A maioria das crianças com PC são gastrostomizadas e esse fato torna a dieta de exclusão menos traumática. Esses pacientes geralmente recebem alimentação através de tubos, o que reduz o impacto da má aceitação. Além disso, a alta prevalência de distúrbios de deglutição nesses pacientes se torna um problema para o uso de corticoesteróides deglutidos.

Crianças com PC e outros transtornos do neurodesenvolvimento com suspeita de EoE devem ser investigadas como pacientes em geral, considerando as últimas recomendações para EoE que têm recebido grande atenção dos profissionais e, assim, resultando em um rápido crescimento do conhecimento acerca dessa entidade (WOLF; JERATH; DELLON, 2013; RODRIGUES et al., 2013; DELLON et al., 2009; LEE et al., 2013).

Além do diagnóstico de EoE, essa população tem algumas particularidades que devem ser consideradas diante do achado inédito de eosinofilia esofágica. Em 2008, foram descritos na literatura casos de síndrome de hipersensibilidade a anticonvulsivantes, que é uma reação incomum aos agentes antiepilépticos e pode ter a eosinofilia esofágica como componente (BALATSINOUE et al., 2008). Pacientes com PC, normalmente, fazem uso

crônico de drogas anticonvulsivantes, sendo esse diagnóstico uma possibilidade importante.

## **6 CONCLUSÃO**

Conclui-se que o diagnóstico de EoE em pacientes com PC deve ser realizado cuidadosamente, levando em consideração os critérios regulares e considerando causas particulares, como a síndrome de hipersensibilidade aos anticonvulsivantes. Além disso, o tratamento desses pacientes também deve considerar suas particularidades, dentre elas, o distúrbio de deglutição e as vias alternativas de alimentação, com a possibilidade de realizar dietas de exclusão como uma opção razoável. Mais estudos são necessários para estabelecer condutas específicas em pacientes com PC e eosinofilia esofágica.

## REFERÊNCIAS

- ACEVES, S. S.; et al. A symptom scoring tool for identifying pediatric patients with eosinophilic esophagitis and correlating symptoms with inflammation. **Ann Allergy Asthma Immunol**, United States, v. 103, n. 5, p. 401-406, Nov. 2009.
- ALMANSA, C.; et al. Seasonal distribution in newly diagnosed cases of eosinophilic esophagitis in adults. **Am J Gastroenterol**, United States, v. 104, n. 4, p. 828-833, Apr. 2009.
- ASSA'AD, A. H.; et al. Pediatric patients with eosinophilic esophagitis: an 8-year follow-up. **J Allergy Clin Immunol**, United States, v. 119, n. 3, p. 731-738, Mar. 2007.
- ATKINS, D.; et al. Eosinophilic esophagitis: the newest esophageal inflammatory disease. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**, England, v. 6, n. 5, p. 267-278, May. 2009.
- ATWOOD, S. E.; et al. Esophageal eosinophilia with dysphagia. A distinct clinicopathologic syndrome. **Dig Dis Sci**, United States, v. 38, n. 1, p. 109-116, Jan. 1993.
- BALATSINO, C.; et al. Eosinophilic esophagitis is a component of the anticonvulsant hypersensitivity syndrome: description of two cases. **Dig Liver Dis**, Netherlands, v. 40, n. 2, p. 145-148, Feb. 2008.
- BLANCHARD, C.; WANG, N.; ROTHENBERG, M. E. Eosinophilic esophagitis: pathogenesis, genetics and therapy. **J Allergy Clin Immunol**, United States, v. 118, n. 5, p. 1054-1059, Nov. 2006.
- BOHM, M.; et al. Mucosal eosinophilia: prevalence and racial/ethnic differences in symptoms and endoscopic findings in adults over 10 years in an urban hospital. **J Clin Gastroenterol**, United States, v. 46, n. 7, p. 567-574, Aug. 2012.
- CALIS, E. A.; et al. Dysphagia in children with severe generalized cerebral palsy and intellectual disability. **De Med Chil Neurol**, England, v. 50, n. 8, p. 625-630, Aug. 2008.
- CATTO-SMITH, A. G.; JIMENEZ, S. Morbidity and mortality after percutaneous endoscopic gastrostomy in children with neurological disability. **J Gastroenterol Hepatol**, Australia, v. 21, n. 4, p. 734-738, Apr. 2006.
- CHEHADE, M.; SAMPSON, H. A. Epidemiology and etiology of eosinophilic esophagitis. **Gastrointest Endosc Clin N Am**, United States, v. 18, n. 1, p. 33-44, Jan. 2008.
- CHERIAN, S.; SMITH, N. M.; FORBES, D. A. Rapidly increasing prevalence of eosinophilic oesophagitis in Western Australia. **Arch Dis Child**, England, v. 91, n. 12, p. 1000-1004, Dec. 2006.
- COLLINS, M. H. Histopathologic features of eosinophilic esophagitis. **Gastrointest Endosc Clin N Am**, United States, v. 18, n. 1, p. 59-71, Jan. 2008.

CURY, E. K.; SCHRAIBMAN, V.; FAINTUCH, S. Eosinophilic infiltration of the esophagus: gastroesophageal reflux versus eosinophilic esophagitis in children-discussion on daily practice. **J Pediatr Surg**, United States, v. 39, n. 2, p. 4-7, Feb. 2004.

DAUER, E. H.; et al. Airway manifestations of pediatric eosinophilic esophagitis: a clinical and histopathologic report of an emerging association. **Ann Otol Rhinol Laryngol**, United States, v. 115, n. 7, p. 507-517, Jul. 2006.

DAUER, E. H.; et al. Clinical characteristics of eosinophilic esophagitis in children. **Ann Otol Rhinol Laryngol**, United States, v. 114, n. 11, p. 827-833, Nov. 2005.

DAVIS, B. P.; ROTHENBERG, M. E. Emerging concepts of dietary therapy for pediatric and adult eosinophilic esophagitis. **Expert Rev Clin Immunol**, England, v. 9, n. 4, p. 285-287, Apr. 2013.

DE VEER, A. J.; et al. Symptoms of gastroesophageal reflux disease in severely mentally retarded people: a systematic review. **BMC Gastroenterol**, England, v. 11, n. 8, p. 8-23, Jun. 2008.

DEL BUONO, R.; et al. Acid and nonacid gastroesophageal reflux in neurologically impaired children: investigation with the multiple intraluminal impedance procedure. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, United States, v. 43, n. 3, p. 331-335, Sep. 2006.

DEL GIUDICE, E.; et al. Gastrointestinal manifestations in children with cerebral palsy. **Brain Dev**, Netherlands, v. 21, n. 5, p. 307-311, Jul. 1999.

DELLON, E. S.; et al. ACG Clinical guideline: evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). **Am J Gastroenterol**, United States, v. 108, n. 5, p. 679-692, May 2013.

DELLON, E. S.; et al. Clinical, endoscopic and histologic findings distinguish eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease. **Clin Gastroenterol Hepatol**, United States, v. 7, n. 12, p. 1305-1313, Dec. 2009.

DELLON, E. S.; et al. Diagnostic utility of major basic protein, eotaxin-3 and leukotriene enzyme staining in eosinophilic esophagitis. **Am J Gastroenterol**, United States, v. 107, n. 10, p. 1503-1511, Oct. 2012.

DELLON, E. S.; et al. Prevalence of eosinophilic esophagitis in the United States. **Clin Gastroenterol Hepatol**, United States, 2013. doi: 10.1016/j.cgh.2013.09.008. [Epub ahead of print]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=DELLON%2C+E.+S.%3B+et+al.+Prevalence+of+eosinophilic+esophagitis+in+the+United+States.+Clin+Gastroenterol+Hepatol.> Acesso em: 25 jan.2014.

DELLON, E. S.; et al. Variability in diagnostic criteria for eosinophilic esophagitis: a systematic review. **Am J Gastroenterol**, United States, v. 102, n. 10, p. 2300-2313, Oct. 2007.

DESAI, T. K.; et al. Association of eosinophilic inflammation with esophageal food impaction in adults. **Gastrointest Endosc**, United States, v. 61, n. 7, p. 795-801, Jun. 2005.

DOBBINS, J. W.; SHEAHAN, D. G.; BEHAR, J. Eosinophilic gastroenteritis with esophageal involvement. **Gastroenterology**, United States, v. 72, n. 6, p. 1312-1316, Jun. 1977.

ENSARI, A. Eosinophilic oesophagitis versus reflux oesophagitis. **Acta Gastroenterol Belg**, Belgium, v. 74, n. 2, p. 323-329, Jun. 2011.

FASS, R.; GASIOROWSKA, A. Refractory GERD: what is it? **Curr Gastroenterol Rep**, United States, v. 10, n. 3, p. 252-257, Jun. 2008.

FERREIRA, C. T.; et al. Eosinophilic esophagitis in 29 pediatric patients. **Arq Gastroenterol**, São Paulo, v. 45, n. 2, p. 141-146, Apr/Jun. 2008.

FOGG, M. I.; RUCHELLI, E.; SPERGEL, J. M. Pollen and eosinophilic esophagitis. **J Allergy Clin Immunol**, United States, v. 112, n. 4, p. 796-797, Oct. 2003.

FURUTA, G. T.; et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. **Gastroenterology**, United States, v. 133, n. 4, p. 1342-1363, Oct. 2007.

GILL, R.; et al. Eosinophilic esophagitis disease in children from West Virginia: a review of the last decade (1995-2004). **Am J Gastroenterol**, United States, v. 102, n. 10, p. 2281-2285, Oct. 2007.

GONZÁLEZ, J. D.; et al. Gastrointestinal disorders in children with cerebral palsy and neurodevelopmental disabilities. **An Pediatr**, Spain, v. 73, n. 6, p. 361-366, Dec. 2010.

GUPTA, S. K.; et al. Vertical lines in distal esophageal mucosa (VLEM): a true endoscopic manifestation of esophagitis in children? **Gastrointest Endosc**, United States, v. 45, n. 6, p. 485-489, Jun. 1997.

HARTNICK, C. J.; et al. Subglottic stenosis complicated by allergic esophagitis: case report. **Ann Otol Rhinol Laryngol**, United States, v. 111, n. 1, p. 57-60, Jan. 2002.

HILL, L. D.; et al. The gastroesophageal flap valve: in vitro and in vivo observations. **Gastrointest Endosc**, United States, v. 44, n. 5, p. 541-547, Nov. 1996.

JENSEN, E. T.; et al. Early life exposures as risk factors for pediatric eosinophilic esophagitis. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, United States, v. 57, n. 1, p. 67-71, Jul. 2013.

KAPEL, R. C.; et al. Eosinophilic esophagitis: a prevalent disease in the United States that affects all age groups. **Gastroenterology**, United States, v. 134, n. 5, p. 1316-1321, May. 2008.



KAPEL, R. C.; et al. Eosinophilic esophagitis: a prevalent disease in the United States that affects all age groups. **Gastroenterology**, United States, v. 134, n. 5, p. 1316-1321, May, 2008.

KATZKA, D. A. Demographic data and symptoms of eosinophilic esophagitis in adults. **Gastrointest Endosc Clin N Am**, United States, v. 18, n. 1, p. 25-32, Jan. 2008.

KEPHART, G. M.; et al. Marked deposition of eosinophil-derived neurotoxin in adult patients with eosinophilic esophagitis. **Am J Gastroenterol**, United States, v. 105, n. 2, p. 298-307, Feb. 2010.

KIM, H. P.; et al. The prevalence and diagnostic utility of endoscopic features of eosinophilic esophagitis: a meta-analysis. **Clin Gastroenterol Hepatol**, United States, v. 10, n. 9, p. 988-996, Sep. 2012.

KIMBER, C.; KIELY, E. M.; SPITZ, L. The failure rate of surgery for gastroesophageal reflux. **J Pediatr Surg**, United States, v. 33, n. 1, p. 64-66, Jan. 1998.

LANDRES, R. T.; KUSTER, G. G. R.; STRUM, W. B. Eosinophilic esophagitis in a patient with vigorous achalasia. **Gastroenterology**, United States, v. 74, n. 6, p. 1298-1300, Dec. 1978.

LEE, J. H.; et al. Clinical analysis of primary eosinophilic esophagitis. **J Neurogastroenterol**, Korea (South), v. 19, n. 2, p. 204-209, Apr. 2013.

LEE, J. J.; et al. Childhood esophagitis: then and now. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, United States, v. 48, n. 1, p. 37-40, Jan. 2009.

LIACOURAS, C. A. Eosinophilic esophagitis in children and adults. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, United States, v. 37, (Suppl 1), p. 23-28, Nov/Dec. 2003.

LIACOURAS, C. A.; et al. Eosinophilic Esophagitis: a 10-year experience in 381 children. **Clin Gastroenterol Hepatol**, United States, v. 3, n. 12, p. 1198-1206, Dec. 2005.

LIACOURAS, C. A.; et al. Eosinophilic esophagitis: updated consensus recommendations for children and adults. **J Allergy Clin Immunol**, United States, v. 128, n. 1, p. 3-20, Jul. 2011.

LIMA, J.; et al. Gastroenterite eosinofílica: divertículo duodenal como fator predisponente? **GE J Port Gastrenterol**, Portugal, v. 19, n. 3, p. 146-150, May. 2012.

LUCENDO, A. J.; et al. Endoscopic, bioptic and manometric findings in eosinophilic esophagitis before and after steroid therapy: a case series. **Endoscopy**, Germany, v. 39, n. 9, p. 765-771, Sep. 2007.

MACKENZIE, S. H.; et al. Eosinophilic oesophagitis in patients presenting with dysphagia: a prospective analysis. **Aliment Pharmacol Ther**, United States, v. 28, n. 9, p. 1140-1146, Nov. 2008.

MANDELL, D. L.; YELLON, R. F. Synchronous airway lesions and esophagitis in young patients undergoing adenoidectomy. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg**, United States, v. 133, n. 4, p. 375-378, Apr. 2007.

MARCHAND, V.; MOTIL, K. J. Nutrititon support for neurologically impaired children: a clinical report of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, United States, v. 43, n. 1, p. 123-135, Jul. 2006

MARKOWITZ, J. E.; et al. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. **Am J Gastroenterol**, United States, v. 98, n. 4, p. 777-782, Apr. 2003.

MATIAS, E.; et al. Esofagite Eosinofílica na criança. **Scientia Medica**, Porto Alegre, v. 16, n. 4, p. 183-189, Out/Dez. 2006.

MIELE, E; et al. Clinical response to amino acid-based formula in neurologically impaired children with refractory esophagitis. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, United States, v. 35, n. 3, p. 314-319, Sep. 2002.

MOLINA-INFANTE, J; et al. Eosinophilic esophagitis in GERD patients: a clinicopathological diagnosis using próton pump inhibitors. **Am J Gastroenterol**, United States, v. 104, n. 11, p. 2856-2857, Nov. 2009.

MUELLER, S.; et al. Comparision of histological parameters for the diagnosis of eosinophilic oesophagitis versus gastro-oesophageal reflux disease on oesophageal biopy material. **Histopathology**, England, v. 53, n. 6, p. 676-684, Dec. 2008.

MUKKADA, V. A.; et al. Feeding dysfunction in children with eosinophilic gastrointestinal diseases. **Pediatrics**, United States, v. 126, n. 3, p. 672-677, Sep. 2010.

MULLER, S.; et al. Analysis of symptoms and endoscopic findings in 117 patients with histological diagnoses of eosinophilic esophagitis. **Endoscopy**, Garmany, v. 39, n. 4, p. 339-344, Apr. 2007.

NGO, P.; et al. Eosinophils in the esophagus – peptic or allergic eosinophilic esophagitis? Case series of three patients with esophageal eosinophilia. **Am J Gastroenterol**, United States, v. 101, n. 7, p. 1666-1670, Jul. 2006.

NOEL, R. J.; PUTNAM, P. E.; ROTHENBERG, M. E. Eosinophilic esophagitis. **N Engl J Med**, United States, v. 351, n. 9, p. 940-941, Aug. 2004.

ORENSTEIN, S. R.; et al. The spectrum of pediatric eosinophilic esophagitis beyond infancy: a clinical series of 30 children. **Am J Gastroenterol**, United States, v. 95, n. 6, p. 1422-1430, Jun. 2000.

ORENSTEIN, S. R.; et al. The spectrum of pediatric eosinophilic esophagitis beyond infancy: a clinical series of 30 children. **Am J Gastroenterol**, United States, v. 95, n. 6, p. 1422-1430, Jun. 2000.

PINHEIRO, M. I.; et al. Eosinophilic esophagitis in brazilian pediatric patients. **Clin Med Insights Pediatr**, New Zealand, v. 22, n. 7, p. 41-48, Sep. 2013.

PRASAD, G. A.; et al. Epidemiology of eosinophilic esophagitis over three decades in Olmsted County, Minnesota. **Clin Gastroenterol Hepatol**, United States, v. 7, n. 10, p. 1055-1061, Oct. 2009.

PRASAD, G. A.; et al. Prevalence and predictive factors of eosinophilic esophagitis in patients presenting with dysphagia: a prospective study. **Am J Gastroenterol**, United States, v. 102, n. 12, p. 2627-2632, Dec. 2007.

PRASAD, G. A.; TALLEY, N. J. Eosinophilic esophagitis in adults. **Gastroenterol Clin North Am**, United States, v. 37, n. 2, p. 349-368, Jun. 2008.

PROTHEROE, C.; et al. A novel histologic scoring system to evaluate mucosal biopsies from patients with eosinophilic esophagitis. **Clin Gastroenterol Hepatol**, United States, v. 7, n. 7, p. 749-755, Jul. 2009.

PUBMED. Incidência do termo Eosinophilic Esophagits and Cerebral Palsy na página da Base de Dados PUBMED. Disponível em:  
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=eosinophilic+esophagitis+cerebral+palsy>  
Acesso em: 23 de jan. 2014.

PUBMED. Incidência do termo Eosinophilic Esophagits na página da Base de Dados PUBMED. Disponível em:  
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=eosinophilic+esophagitis>> Acesso em: 20 de jan. 2014.

PUTNAM, P. E. Eosinophilic esophagitis in children: clinical manifestations. **Gastrointest Endosc Clin N Am**, United States, v. 37, n. 2, p. 369-381, Jun. 2008.

RODRIGO, S.; et al. High intraepithelial eosinophil counts in esophageal squamous epithelium are not specific for eosinophilic esophagitis in adults. **Am J Gastroenterol**, United States, v. 103, n. 2, p. 435-442, Feb. 2008.

RODRIGUES, M.; et al. Clinical manifestations, treatment and outcomes of children and adolescents with eosinophilic esophagitis. **J Pediatr**, Rio de Janeiro, v. 89, n. 2, p. 197-203, Mar/Apr. 2013.

ROGERS, B. Feeding method and health outcomes of children with cerebral palsy. **J Pediatr**, United States, v. 145, n. 2, p. 28-32, Aug. 2004.

ROTHENBERG, M. E.; et al. Common variants at 5q22 associate with pediatric eosinophilic esophagitis. **Nat Genet**, United States, v. 42, n. 4, p. 289-291, Apr. 2010.

RUCHELLI, E.; et al. Severity of esophageal eosinophilia predicts response to conventional gastroesophageal reflux therapy. **Pediatr Dev Pathol**, United States, v. 2, n. 1, p. 15-18, Jan/Feb. 1999.

SCHWARZ, S. M. et al. Diagnosis and treatment of feeding disorders in children with developmental disabilities. **Pediatrics**, United States, v. 108, n. 3, p. 671-676, Sep. 2001.

SHERIL, J. D.; et al. Variants of thymic stromal lymphopoietin and its receptor associate with eosinophilic esophagitis. **J Allergy Clin Immunol**, United States, v. 126, n. 1, p. 160-165, Jul. 2010.

SIMON, D.; et al. Eosinophilic esophagitis is frequently associated with IgE-mediated allergic airway diseases. **J Allergy Clin Immunol**, United States, v. 115, n. 5, p. 1090-1092, May. 2005.

SOLEIMANI, F.; VAMEGHI, R.; BIGLARIAN, A. Antenatal and intrapartum risk factors for cerebral palsy in term and near-term newborns. **Arch Iran Med**, Iran, v. 16, n. 4, p. 213-216, Apr. 2013.

SOON, I. S.; et al. Incidence and prevalence of eosinophilic esophagitis in children. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, United States, v. 57, n. 1, p. 72-80, Jul. 2013.

SPERGEL, J. M.; et al. 14 years of eosinophilic esophagitis: clinical features and prognosis. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, United States, v. 48, n. 1, p. 30-36, Jan. 2009.

SPERGEL, J. M.; et al. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. **J Allergy Clin Immunol**, United States, v. 109, n. 2, p. 363-368, Feb. 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. **Ann Allergy Asthma Immunol**, United States, v. 95, n. 4, p. 336-343, Oct. 2005.

SPERGEL, J.M.; et al. Predictive values for skin prick test and atopy patch test for eosinophilic esophagitis. **J Allergy Clin Immunol**, United States, v. 119, n. 2, p. 509-511, Feb. 2007.

SPERRY, S. L.; et al. Influence of race and gender on the presentation of eosinophilic esophagitis. **Am J Gastroenterol**, United States, v. 107, n. 2, p. 215-221, Feb. 2012.

SPIROGLOU, K.; et al. Gastric emptying in children with cerebral palsy and gastroesophageal reflux. **Pediatr Neurol**, United States, v. 31, n. 3, p. 177-182, Sep. 2004.

STRAUMANN, A.; et al. Eosinophilic esophagitis: red on microscopy, white on endoscopy. **Digestion**, Switzerland, v. 70, n. 2, p. 109-116, Sep. 2004.

STRAUMANN, A.; et al. Fragility of the esophageal mucosa: a pathognomonic endoscopic sign of primary eosinophilic esophagitis? **Gastrointest Endosc**, United States, v. 57, n. 3, p. 407-412, Mar. 2003.

STRAUMANN, A.; et al. Idiopathic eosinophilic esophagitis is associated with a T(H)2-type allergic inflammatory response. **J Allergy Clin Immunol**, United States, v. 108, n. 6, p. 954-961, Dec. 2001.

STRAUMANN, A.; SIMON, H. U. Eosinophilic esophagitis: escalating epidemiology? **J Allergy Clin Immunol**, United States, v. 115, n. 2, p. 418-419, Feb. 2005.

SULLIVAN, P. B. Gastrointestinal disorders in children with neurodevelopment disabilities. **Dev Disabil Res Rev**, United States, v. 14, n. 2, p. 128-136, Jul. 2008.

THOMPSON, D. M.; et al. Eosinophilic esophagitis: its role in aerodigestive tract disorders. **Otolaryngol Clin North Am**, United States, v. 39, n. 1, p. 205-221, Feb. 2006.

THOMPSON, D. M.; ORVIDAS, L. J. Otorhinolaryngologic manifestations of eosinophilic esophagitis. **Gastrointest Endosc Clin N Am**, United States, v. 18, n. 1, p. 91-98, Jan. 2008.

TROUGHTON, K. E.; HILL, A. E. Relation between objectively measured feeding competence and nutrition in children with cerebral palsy. **Dev Med Child Neurol**, England, v. 43, n. 3, p. 187-190, Mar. 2001.

VANDENPLAS, Y.; et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, United States, v. 49, n. 4, p. 498-547, Oct. 2009.

VITELLAS, K. M.; et al. Radiographic manifestations of eosinophilic gastroenteritis. **Abdom Imagin**, United States, v. 20, n. 5, p. 406-413, Sep/Oct. 1995.

WANG, F. Y.; GUPTA, S. K.; FITZGERALD, J. F. Is there a seasonal variation in the incidence or intensity of allergic eosinophilic esophagitis in newly diagnosed children? **J Clin Gastroenterol**, United States, v. 41, n. 5, p. 451-453, May/Jun. 2007.

WENZL, T. G. Evaluation of gastroesophageal reflux events in children using multichannel intraluminal electrical impedance. **Am J Med**, United States, v. 115, n. 3, Suppl 3, p. 161-165, Aug. 2003.

WINTER, S.; et al. Trends in the prevalence of cerebral palsy in a population-based study. **Pediatrics**, United States, v. 110, n. 6, p. 1220-1225, Dec. 2002.

WOLF, W. A.; JERATH, M. R.; DELLON, E. S. De-novo onset of eosinophilic esophagitis after large volume allergen exposures. **J Gastrointest Liver Dis**, Romania, v. 22, n. 2, p. 205-208, Jun. 2013.